



IGNORANTIA NOCET

VOXZOGO[®] (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
BioMarin Europe Ltd.

Warszawa, 05.11.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 5 listopada 2024 r. *Analiza problemu zdrowotnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie WS.423.4.2024.ZZK.EW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 30 września 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna • Wyszukiwanie wytycznych • Opis wyników ankiety klinicznej • Opis finansowania w Polsce • Opis komparatora i wyboru komparatora • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych i kierunku analiz
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Oszacowanie liczebności populacji • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis wyników ankiety klinicznej • Opis finansowania w Polsce • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis interwencji • Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej • Opis komparatora i wyboru komparatora • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych i kierunku analiz
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.


Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Europe Ltd., która finansowała pracę. BioMarin International Limited jest posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i podmiotem wnioskującym.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	13
3.4. Rozpoznawanie.....	14
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	16
3.5.2. Rokowanie i powikłania	21
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	26
3.6. Epidemiologia	29
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	30
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	31
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	42
3.7.3. Finansowanie opcji terapeutycznych w Polsce	43
3.7.4. Program lekowy „Leczenie pacjentów z achondroplazją” (ICD-10: Q77.4) ustalony przez Ministra Zdrowia	44

3.7.5. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza	47
4. Interwencja – wosorytyd	57
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania wosorytydu	59
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	59
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	65
5. Komparatory	66
5.1. Komparator – BSC	68
6. Efekty zdrowotne.....	71
7. Rodzaj i jakość dowodów	74
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	75
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	77
	
8. Spis tabel	91
9. Spis rysunków	92
10. Bibliografia.....	93

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAP	ang. <i>American Academy of Pediatrics</i> – amerykańska akademia pediatrii
ADL	ang. <i>activities of daily living</i> – codzienne czynności życiowe
AGV	ang. <i>annualized growth velocity</i> – roczna szybkość wzrostu
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APLES	ang. <i>Achondroplasia Personal Life Experience Scale</i> – skala personalnej oceny życia osób z achondroplazją
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BiPAP	ang. <i>bilevel positive airway pressure</i> – dwustopniowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
BMI	ang. <i>body-mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNP	ang. <i>type C natriuretic peptide</i> – peptyd natriuretyczny typu C
CPAP	ang. <i>continuous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
E1	Ekspert 1
E2	Ekspert 2
E3	Ekspert 3
EAF	ang. <i>European Achondroplasia Forum</i> – europejskie towarzystwo achondroplazji
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FGF	ang. <i>fibroblast growth factor</i> – czynnik wzrostu fibroblastu
FGFR 3	ang. <i>fibroblast growth factor receptor 3</i> – receptor dla czynników wzrostu fibroblastu 3
FT4	wolna frakcja tyroksyny
GB-A	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia związanej ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICD-9	ang. <i>International Classification of Diseases Clinical Modification, 9th Revision</i> – Modyfikacja kliniczna Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, wersja 9
ICS	ang. <i>International Consensus Statement</i> – międzynarodowy konsensus ekspertów
MAPK	ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i> – kinazy białkowe aktywowane mitogenami

Skrót	Rozwinięcie
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NPR-B	ang. <i>natriuretic peptide receptor-B</i> – receptor typu B peptydów natriuretycznych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PedsQoL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – pediatryczny kwestionariusz oceny jakości życia
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QoLISSY	ang. <i>Quality of Life of Short Statured Youth</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u niskorosłych młodych ludzi
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TSH	tyreotropina
WHR	ang. <i>waist-hip ratio</i> - stosunek obwodu talii do obwodu bioder

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Chorzy z achondroplazją w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL* VOXZOGO®.

Szczegółowa charakterystyka populacji została określona w ramach uzgodnionego Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Produkt leczniczy VOXZOGO® (wosorytyd)

Mechanizm działania: Wosorytyd jest zmodyfikowanym peptydem natriuretycznym typu C (CNP). Wiąże się z receptorem typu B peptydów natriuretycznych (NPR-B), antagonizując przekazywanie dalej sygnałów *FGFR3*. Tym samym hamuje regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym kinazy 1 i 2 szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami na poziomie specyficznej kinazy serynowo-treoninowej *RAF-1*. W wyniku tego wosorytyd, podobnie jak CNP, działa jako regulator pozytywny wewnątrzchrzęstkowego wzrostu kości, ponieważ ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów.

Dawkowanie: Produkt leczniczy VOXZOGO® jest podawany jako codzienny podskórny zastrzyk. Objętość podawanego wosorytydu w zalecanej dawce zależy od masy ciała chorego (wynosi w przybliżeniu 15-30 µg/kg mc., gdzie większa dawka jest podawana najmniejszym dzieciom).

Czas trwania leczenia: Leczenia tym produktem leczniczym należy zaprzestać po potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu < 1,5 cm/rok i zamknięcie nasad kości długich.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Achondroplazja jest rzadką, postępującą, trwającą całe życie chorobą o podłożu genetycznym. Ze względu na zaburzenia budowy kośćca, achondroplazja objawia się nieproporcjonalnie ograniczonym i skrajnie niskim wzrostem (około 5,0-7,0 odchyłeń standardowych (SD) poniżej średniego wzrostu w wieku dorosłym) oraz nieproporcjonalnością kończyny w stosunku do tułowia, co znacznie ogranicza mobilność i zasięg. Osoby cierpiące na achondroplazję doświadczają poważnych i wyniszczających objawów i powikłań, które rozwijają się przez całe życie. Ponadto skrajnie niski wzrost u chorych, wraz z dysproporcjonalnie krótkimi kończynami ma znaczny wpływ na jakość życia i funkcjonowania osób z achondroplazją w życiu codziennym. Choroba w sposób znaczący obciąża chorych i prowadzi do pogorszenia jakości życia m.in. w związku z:

- upośledzeniem wykonywania codziennych czynności – chorzy często nie są w stanie samodzielnie wykonywać codziennych czynności takich jak prowadzenie pojazdu, trudności w pokonywaniu pieszo długich odległości czy chodzenie po schodach;
- obciążeniem psychicznym i emocjonalnym – chorzy mogą zmagać się ze stygmatyzacją w społeczeństwie oraz niską samooceną;
- niższym poziomem zatrudnienia czy większą nieobecnością w szkole/pracy w porównaniu ze zdrowymi osobami, które skutkuje niższym poziomem wykształcenia chorych;
- wysoką częstością występowania bólu oraz ponad 10-krotnie większym obciążeniem z powodu zabiegów chirurgicznych w porównaniu z populacją zdrową.

Co istotne, w związku z nieprawidłową budową ciała, ryzyko zgonu niemowlęcia z achondroplazją jest ok. 3-6 razy większe niż w populacji zdrowej, natomiast powikłania sercowo-naczyniowe wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w wieku dorosłym.

Obecnie brak jest w Polsce dostępności do terapii farmakologicznych skierowanych na mechanizm choroby, którego podłożem jest upośledzone kostnienie śródchrzęstne. Standardem opieki chorych jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które koncentruje się na łagodzeniu objawów i powikłań achondroplazji oraz

chorób współistniejących. W omawianej populacji docelowej BSC obejmuje wiele inwazyjnych procedur chirurgicznych, a także terapii behawioralnych i środowiskowych.

Podkreśla się, że strategie postępowania u osób chorych na achondroplazję są określane przez personel medycznych oraz opiekunów osób chorych, jako niewystarczające. Zwraca się również uwagę, na potrzebę wdrożenia skutecznego leczenia tak szybko jak jest to możliwe. Wczesne rozpoczęcie skutecznego leczenia może zmaksymalizować korzyści kliniczne.

Wosorytyd, w związku ze swoim unikalnym mechanizmem działania ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów poprzez hamowanie stale aktywowanego szlaku kinaz, spowodowanego zmutowanym w tej chorobie genem *FGFR3*. Produkt leczniczy VOXZOGO® ma potencjał aby zaspokoić niezaspokojoną potrzebę leczniczą, wynikającą z konieczności dostępu do terapii:

- skutecznej w zakresie poprawy tempa i wzrostu chorych
- skutecznej w zakresie poprawy proporcjonalności ciała chorych;
- skutecznej w zakresie poprawy jakości życia chorych;
- poprawiającej codzienne funkcjonowanie i niezależność chorych;
- poprawiającej samopoczucie psychospołeczne chorych.

Co więcej, wpływając na poprawę kostnienia śródchrzęstnego, wosorytyd zwiększa wzrost i może potencjalnie prowadzić do zmniejszenia częstości występowania i nasilenia powikłań, zmniejszając tym samym potrzebę interwencji chirurgicznych.

KOMPARATOR

Wosorytyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte.

Metoda wydłużania kości jest jedyną metodą w Polsce wpływającą na zmianę wysokości chorych (długości kości długich), jednak nie jest to odpowiedni komparator dla wosorytydu. Metoda wydłużania kończyn nie ma wpływu na przyczynę achondroplazji, tj. nie wpływa na długość pozostałych kości i kostnienia śródchrzęstnego w całym ciele chorego. Nie będzie miała zatem wpływu na powszechnie występujące w tej populacji powikłania np. związane z deformacjami kręgosłupa, czy stenozą otworu wielkiego czaszki. Co więcej, warto zauważyć, że pomimo finansowania ze środków publicznych, zabieg wydłużania kości obarczony jest szeregiem ograniczeń i powikłań, które znacząco obniżają jakość życia chorych, a także jest czasochłonny (średni wzrost kości wynosi 1 mm/dzień). Potwierdza to, że wydłużanie kończyn nie stanowi właściwego komparatora dla wosorytydu.

Hormon wzrostu nie jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia achondroplazji, jak również nie jest finansowany w populacji docelowej. Jest on formą leczenia stosowaną wyłącznie w Japonii. Nie ma również udowodnionej skuteczności jego działania w populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę międzynarodowe wytyczne kliniczne oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych [REDAKTOWANE] w analizowanym wskazaniu, komparatorem dla ocenianej interwencji jest:

- postępowanie objawowe (BSC), rozumiane jako brak leczenia pro wzrostowego dedykowanego achondroplazji.

U chorych na achondroplazję powszechnie stosowane są różnorodne formy terapii objawowej, określane jako BSC. Postępowanie objawowe obejmuje zarówno postępowanie kliniczne, fizjoterapeutyczne, jak i psychologiczne. Terapie różnią się w zależności od wieku chorego i etapu rozwojowego. Co oznacza, że jest ono różnorodne i trudne do jednoznacznego zdefiniowania.

Leczenie objawowe kliniczne obejmuje zarówno produkty lecznicze, np. leki przeciwbólowe, jak i leczenie chirurgiczne. Wśród operacji chirurgicznych przeprowadzanych u chorych najczęściej wymienia się dekompresję stenozy kanału wielkiego czaszki, usunięcie migdałków, leczenie wodogłowia oraz inne operacje laryngologiczne.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- wskaźniki kliniczne dotyczące szybkości wzrostu;
- jakość życia;
- wskaźniki kliniczne dotyczące powikłań achondroplazji;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku VOXZOGO® (wosorytyd) stosowanego w leczeniu achondroplazji u osób w wieku 4 miesięcy lub starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy VOXZOGO® jest wskazany do stosowania w leczeniu achondroplazji u osób w wieku 4 miesięcy lub starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego [ChPL VOXZOGO®].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL VOXZOGO®.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego VOXZOGO® (wosorytydu) w ramach Programu Lekowego, co pozwoli na systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego szczegółowymi zapisami uzgodnionego Programu Lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Achondroplazja jest to rzadka, postępująca i trwająca całe życie choroba o podłożu genetycznym, charakteryzująca się upośledzonym kostnieniem śródchrzęstnym oraz objawiająca się nieproporcjonalnie ograniczonym i skrajnie niskim wzrostem. Jest to najczęściej spotykana forma nieletalnej dysplazji szkieletowej [Borkowska 2010].

Według klasyfikacji ICD-10 achondroplazja określana jest kodem Q77.4 [Klasyfikacja ICD-10].

Nieproporcjonalnie niski wzrost w achondroplazji definiowany jest jako wzrost w wieku dorosłym mniejszy o 5,0-7,0 odchyień standardowych (SD) względem osób o średnim wzroście w wieku dorosłym (wg wartości referencyjnych WHO) [Merker 2018]. Osoby cierpiące na achondroplazję doświadczają poważnych i wyniszczających objawów oraz powikłań, które rozwijają się przez całe życie [Pfeiffer 2021].

3.3. Etiologia i patogeneza

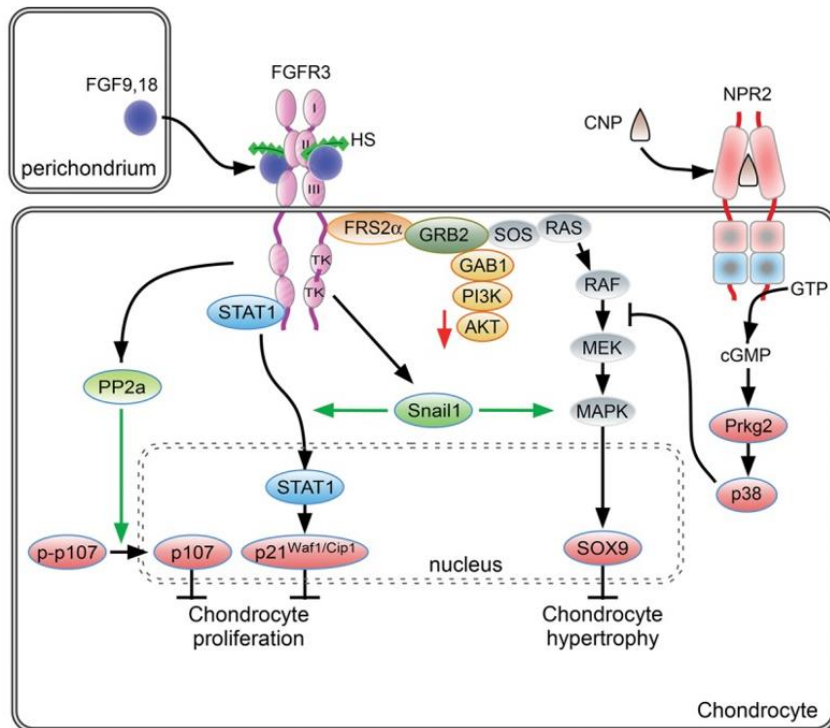
Achondroplazja jest to pierwotna dysplazja szkieletowa spowodowana heterozygotycznymi mutacjami typu zmiany funkcji (ang. *gain of function*) w genie receptora dla czynników wzrostu fibroblastu 3 (*FGFR3*). Mutacje te prowadzą do upośledzenia kostnienia śródchrzęstnego [Savarirayan 2020]. Achondroplazja zaliczana jest do chorób autosomalnych dominujących, przy czym około 80% przypadków choroby występuje spontanicznie. Jedynie u 20% chorych achondroplazja jest dziedziczona od rodziców [Hoover-Fong 2021a, Savarirayan 2022].

Receptor *FGFR3* wiąże się z receptorem czynnika wzrostu fibroblastu (FGF18 lub FGF9), a gdy ulega autofosforylacji, aktywuje dalsze wewnątrzkomórkowe cząsteczki sygnalizacyjne. Przechodzi od białka FRS2 α do białek adaptorowych GRB, SOS i RAS, a następnie aktywuje czynnik transkrypcyjny Sox9 poprzez szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (Raf/MEK/ERK). Jeden szlak hamuje przerost chondrocytów, podczas gdy drugi skutkuje aktywacją czynnika transkrypcyjnego Stat1, który z kolei aktywuje białko p21 i hamuje proliferację chondrocytów [Kubota 2020].

W przebiegu achondroplazji, zmutowany gen *FGFR3* jest stale aktywowany. Następuje ciągła autofosforylacja receptorów FGF i dalsza aktywacja wewnątrzkomórkowych cząsteczek sygnalizacyjnych Raf/MEK/ERK oraz Stat1, co następnie prowadzi do zahamowania różnicowania chondrocytów oraz produkcji i proliferacji macierzy chrząstki. W konsekwencji dochodzi do upośledzenia kostnienia śródchrzęstnego (proces, w którym kości powstają z chrząstki), co skutkuje niewielkim wydłużeniem kości długich. Prowadzi to ostatecznie do występowania karłowatości (skrócenia długości kończyn) [Kubota 2020].

Na poniższym rysunku przedstawiono szlak sygnałowy FGF w proliferujących chondrocytach.

Rysunek 1.
Szlak sygnałowy FGF w proliferujących chondrocytach



Źródło: Na podstawie Ornitz 2015

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie achondroplazji obejmuje ocenę kliniczną, ocenę radiograficzną oraz wykonanie testów genetycznych [Savarirayan 2022].

Rozpoznanie kliniczne obejmuje występowanie następujących objawów:

- makrocefalię;
- nieproporcjonalny niski wzrost z rizomelią (skrócenie bliższych kończyn);
- nadmierowe fałdy skórne [Savarirayan 2022].

Kolejną częścią rozpoznania jest wykonanie badania radiograficznego, pozwalających na wykrycie następujących cech:

- miednica z krótkimi i kwadratowymi kośćmi biodrowymi;
- wąskie wcięcia krzyżowo-guziczne;

- zwężenie odległości międzykręgowych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od kręgu L1 do kręgu L5 [Savarirayan 2022].

Achondroplazja jest spowodowana patogennymi wariantami genu *FGFR3*, w szczególności mutacją p.Gly380Arg, występującą w 98-99% przypadków. Testy genetyczne są szczególnie przydatne do potwierdzenia rozpoznania, gdy objawy kliniczne są ograniczone, na przykład w przypadkach prenatalnych lub przy odróżnianiu achondroplazji od innych dysplazji szkieletowych, takich jak hipochondroplazja [Savarirayan 2022].

Warto zwrócić uwagę, że rozpoznanie achondroplazji jest możliwe już w okresie prenatalnym. Wyniki badań ultrasonograficznych wskazujące na achondroplazję zwykle stają się widoczne po 24. tygodniu ciąży. Jeżeli nieprawidłowości ultrasonograficzne sugerują achondroplazję przed 24. tygodniem, należy rozważyć poważniejsze dysplazje szkieletowe [Savarirayan 2022].

Badania genetyczne w okresie prenatalnym są możliwe poprzez pobranie próbek kosmówki i amniopunkcje (procedury te mogą wykryć warianty patogenetyczne *FGFR3* w ciążach, w których podejrzewa się achondroplazję na podstawie wyników badań ultrasonograficznych lub wywiadu rodzinnego). Dostępne jest również nieinwazyjne prenatalne badanie przesiewowe, wykorzystujące wolne płodowe cząsteczki kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) znajdujące się we krwi matki. Badanie to może być rozważane szczególnie, jeśli tylko ojciec dziecka ma achondroplazję lub jeśli para ma już dziecko z achondroplazją [Savarirayan 2022].

Rozpoznanie na etapie prenatalnym obejmuje około 36% przypadków achondroplazji w krajach europejskich [Bratela 2021].



3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

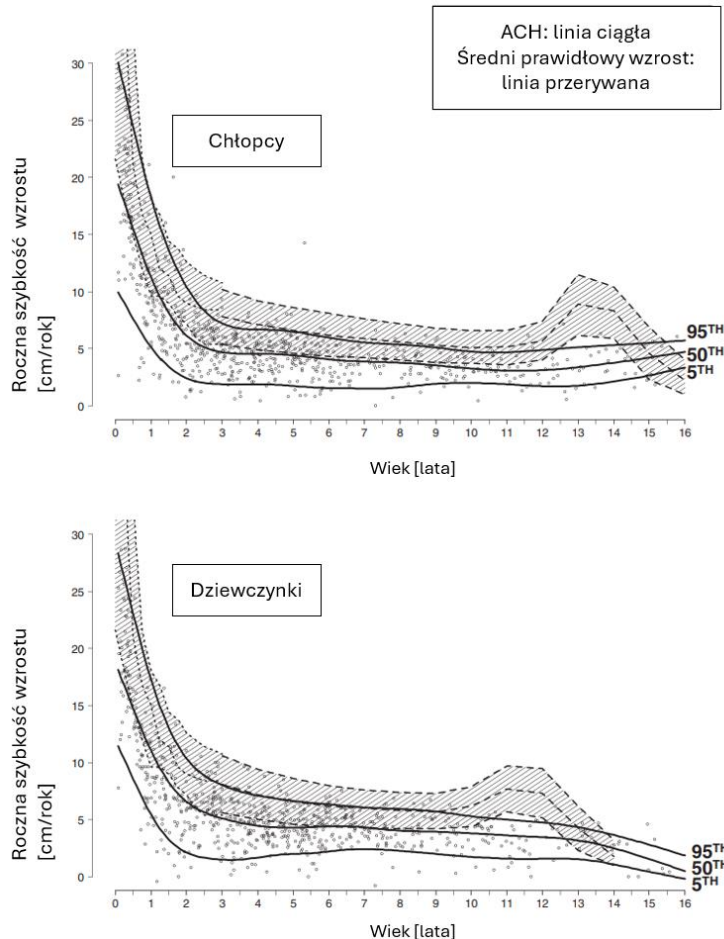
Cechy kliniczne achondroplazji obejmują nieproporcjonalny niski wzrost, rizomeliczne skrócenie kończyn (skrócenie proksymalnych części ciała), makrocefalię z wypukłością czołową, hipoplazję środkowej części twarzy, mniejszą niż przeciętna klatkę piersiową, kifozę piersiowo-lędźwiową, lordozę lędźwiową, nadmierną ruchomość stawów (przy ograniczonym wyproście oraz rotacji łokcia i biodra, pomimo ogólnej wiotkości biodra), wygięcie kości piszczelowej oraz brachydaktylię [Hoover-Fong 2021b].

Osoby z achondroplazją zachowują niski wzrost przez całe życie. Średni deficyt ostatecznie osiąganego wzrostu w porównaniu do populacji ogólnej wynosi około 47 cm dla mężczyzn (129,6 cm w porównaniu do 176,1 cm) i około 40 cm dla kobiet (122,4 cm w porównaniu do 163,0 cm) [Hoover-Fong 2021a, WHO 2007a, WHO 2007b].

Wzorzec wzrostu osób z achondroplazją jest podobny do wzorca dzieci o średnim prawidłowym wzroście, aż do okresu dojrzewania. Jednakże wielkość tego wzrostu jest niższa we wszystkich grupach wiekowych. Największa różnica wzrostu w porównaniu ze średnim prawidłowym wzrostem następuje w czasie pierwszych 5 lat życia [Hoover-Fong 2008]. U dzieci z achondroplazją nie występuje (lub występuje niewielki) skok wzrostu w okresie dojrzewania [Hoover-Fong 2008, Hoover-Fong 2021a].

Rysunek 2.

Krzywe szybkości wzrostu u chłopców i dziewczynek w wieku 0-16 lat chorych na achondroplazję w porównaniu z dziećmi ze średnim prawidłowym wzrostem



Źródło: opracowanie na podstawie Hoover-Fong 2008

Osoby z achondroplazją oprócz skrajnie niskiego wzrostu charakteryzują się dysproporcjonalną sylwetką ciała, spowodowaną skróceniem proksymalnych części ciała, przy jednocześnie zbliżonej do prawidłowej długości tułowia. W wieku 2 lat rozpiętość ramion i długość nóg u dzieci z achondroplazją są często o około 10 cm krótsze niż u dzieci o średnim prawidłowym wzroście w tym samym wieku. W wieku dorosłym średnia rozpiętość ramion jest krótsza o 64 cm zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, natomiast długość nóg jest krótsza, o około 44 cm u mężczyzn i 40 cm u kobiet [Neumeyer 2021].

Badanie 111-901

Wartościowych danych na temat naturalnego przebiegu choroby dostarczyło międzynarodowe badanie obserwacyjne z udziałem 363 chorych na achondroplazję – badanie 111-901.

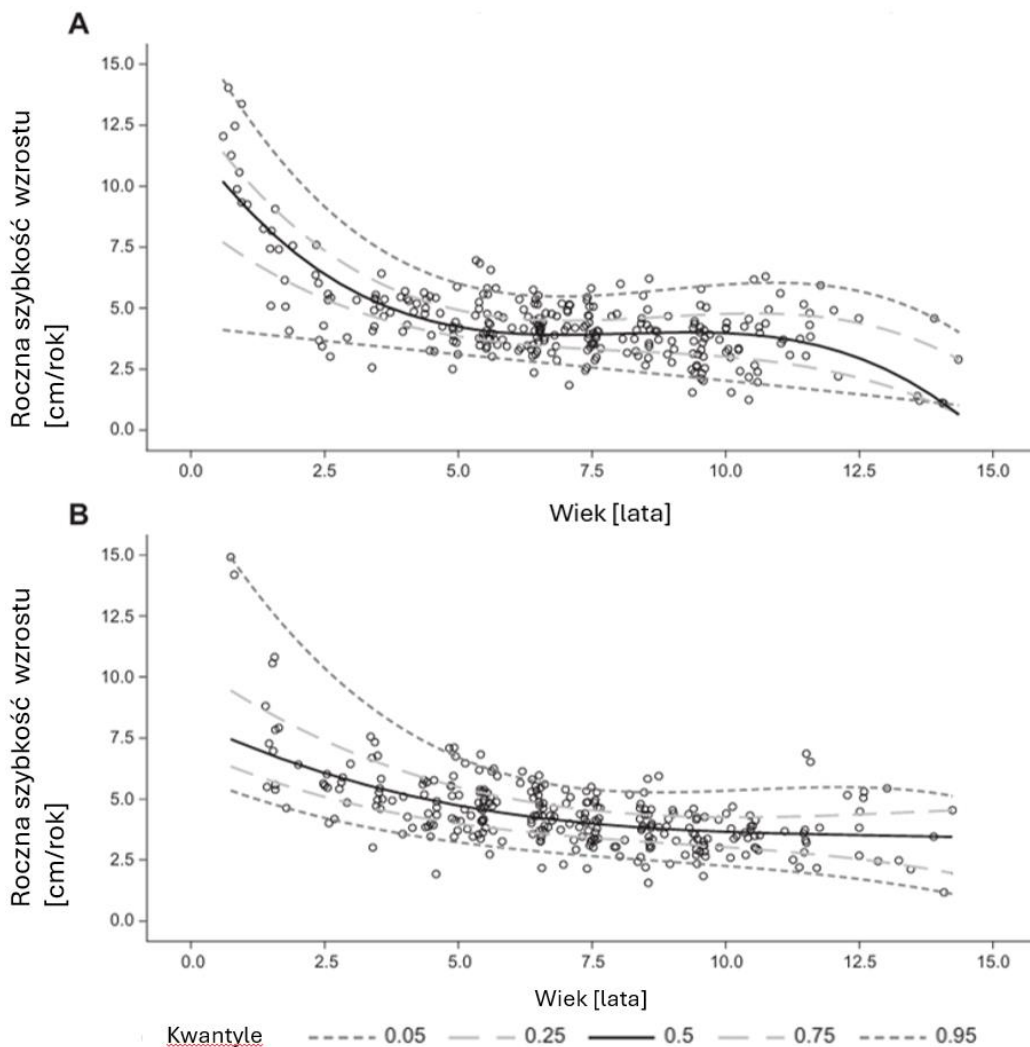
Badanie to miało na celu zebranie szczegółowych informacji dotyczących parametrów wzrostu. Do badania włączono chore dzieci w wieku od urodzenia do 13,5 roku, które obserwowano przez średnio 20,4 miesiąca. Badanie przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, Australii, Azji oraz w Europie [Savarirayan 2022a].

U niemowlaków (poniżej 1 roku) z rozpoznaniem achondroplazji średnia roczna szybkość wzrostu (AGV) wynosiła u dziewczynek 11,6 cm/rok, a u chłopców 14,6 cm/rok. Po pierwszym roku średnia AGV zmniejszyła się do 7,4 cm /rok u dziewczynek i do 7,1 cm/rok u chłopców. Po ukończeniu 10 lat średnia AGV zmniejszyła się do 3,6 cm/rok u obu płci [Savarirayan 2022a].

Średni wskaźnik Z-score dla wzrostu u chorych niemowlaków wynosił -2,5 u dziewczynek i -3,2 u chłopców. Wartość wskaźnika zmniejszała się do 5. roku życia dziecka: -5,3 u dziewczynek i -4,6 u chłopców [Savarirayan 2022a].

Na poniższym wykresie wskazano AGV u chorych od urodzenia do 15. roku życia w badaniu populacyjnym 111-901.

Rysunek 3.
Roczna szybkość wzrostu (AGV) u chorych od urodzenia do 15. roku życia w badaniu populacyjnym 111-901



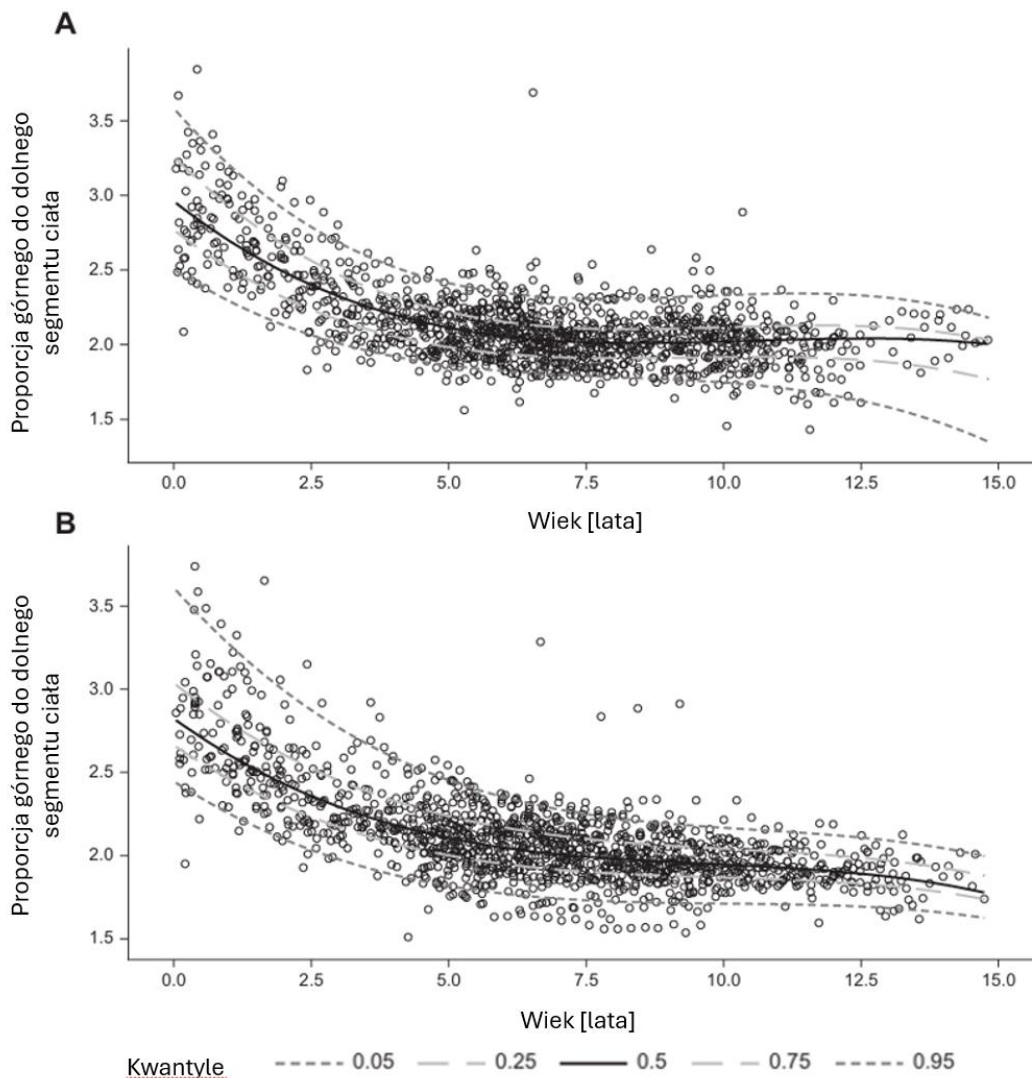
*wykres przedstawiający krzywe regresji A) dziewczynki B) chłopcy. Kółka oznaczają AGV dla poszczególnych chorych, gdzie wiek jest środkową dla przedziału AGV wynoszącego 12 miesięcy \pm 3 miesiące.

Źródło: Savarirayan 2022a

Zarówno u dziewczynek, jak i chłopców obserwowano zaburzone proporcje górnego segmentu ciała w stosunku do dolnego segmentu ciała. Średni wskaźnik proporcji ciała był najwyższy u niemowlaków: 2,9 u dziewczynek i 2,8 u chłopców, a następnie uległ redukcji do około 2 u obu płci od 4 r.ż. [Savarirayan 2022a].

Na poniższym wykresie wskazano proporcje górnego do dolnego segmentu ciała u chorych od urodzenia do 15. roku życia w badaniu populacyjnym 111-901.

Rysunek 4.
Proporcje górnego do dolnego segmentu ciała u chorych od urodzenia do 15. roku życia w badaniu populacyjnym 111-901



*wykres przedstawiający krzywe regresji A) dziewczynki B) chłopcy. Kółka oznaczają pomiary dla poszczególnych chorych.

Źródło: Savarirayan 2022a

Co więcej w badaniu wykazano zwiększone stężenie markera typu X kolagenu w surowicy w pierwszych 2 latach życia (>>mediana 13 000 pg/ml) [Savarirayan 2022a].

Według danych literaturowych roczna szybkość wzrostu u niemowlaków powinna wynosić 23-27 cm/rok (średnio 25 cm), w drugim roku życia 10-14 cm/rok (średnio 12 cm), w trzecim roku życia średnio 10 cm/rok, od 4. do 7. roku życia 6-8 cm/rok. Achondroplazja u dzieci w wieku szkolnym wynosi średnio 5-6 cm/rok a w okresie skoku pokwitaniowego 6-11 cm/rok dla dziewczynek i 7-12 cm/rok dla chłopców [Rogosińska 2022, Nwosu 2008]. Średnia

proporcja górnego segmentu ciała do dolnego segmentu ciała u osób zdrowych wynosi około 1,7 w momencie urodzenia, a następnie osiąga 1,0 w wieku 10 lat [Nwosu 2008]. Wskaźnik Z-score wzrostu powinien mieścić się w przedziale -3 do +3 [Mościcka 2024]. Istotny niedobór wzrostu stwierdza się, gdy wysokość ciała zmniejsza się poniżej 3 SD [Rogosińska 2022].

Biorąc pod uwagę powyższe, jednoznacznie widać, że parametry wzrostu u osób z achondroplazją odbiegają od wartości referencyjnych. Chorzy z achondroplazją cechują się niższą roczną szybkością wzrostu oraz niższym wskaźnikiem Z-score wzrostu. Co więcej, u chorych proporcja górnego do dolnego segmentu ciała jest wyższa względem wartości referencyjnych, wskazując na ograniczony wzrost kończyn u chorych.

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Achondroplazja prowadzi do wielu powikłań w zakresie funkcjonowania chorych na różnych etapach życia. Typowe powikłania są bezpośrednio związane z nieprawidłowym rozmiarem i kształtem kości lub są ich wtórnymi objawami nieprawidłowego rozmiaru i kształtu kości [Okenfuss 2020]. Ponadto, zaburzenia wzrostu między kością endochondralną a leżącymi pod nią narządami prowadzą do szeregu problemów ortopedycznych, neurologicznych, oddechowych, laryngologicznych i stomatologicznych, które mają wpływ na chorych przez całe ich życie [Ireland 2014].

Ucisk szyjno-czaszkowy i obturacyjny bezdech senny są stanami zagrażającymi życiu i głównymi czynnikami przyczyniającymi się do wyższego odsetka nagłych zgonów wśród niemowląt. **Śmiertelność w populacji chorych na achondroplazję jest wysoka w porównaniu z dziećmi o średnim wzroście i wynosi około 4,0-7,8% w pierwszych 2 latach życia.** Ryzyko nagłego zgonu u dzieci w wieku poniżej 5 lat z achondroplazją jest prawie 50 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Chociaż zwiększone ryzyko zgonu z powodu achondroplazji jest najwyższe u najmłodszych osób, śmiertelność jest wyższa we wszystkich grupach wiekowych w porównaniu z osobami o średnim wzroście. Śmiertelność u dorosłych z achondroplazją wynosi 0,4-14,6 (na 100 pacjento-lat). Amerykańskie badania wykazują na krótszą o 10-15 lat ogólną średnią długość życia w porównaniu z populacją ogólną. Choroby układu krążenia i wypadki są wskazywane jako główny czynnik przyczyniający się do śmiertelności u dorosłych chorych [Stender 2022, Hoover-Fong 2021b, Pauli 2019].

Najczęstsze objawy i choroby współistniejące obserwowane w zależności od wieku u chorych z achondroplazją to:

- **niemowlęta (0-2 lat):**

- objawy ortopedyczne. Najpoważniejszym z nich jest zwężenie otworu wielkiego czaszki spowodowane zmniejszeniem wzrostu kości chrzęstnej. U chorych z achondroplazją ryzyko zgonu z powodu zwężenia otworu wielkiego z potencjalnym uciskiem szyjno-rdzeniowym jest największe w pierwszym roku życia. Wąski otwór wielki może powodować ucisk pnia mózgu, rdzenia kręgowego oraz żył i tętnic kręgowych, co może przyczyniać się do zwiększonej śmiertelności z powodu nagłego zgonu obserwowanej u tych chorych. **Badania wskazują, że 2-7,5% niemowląt doświadcza nagłej śmierci z powodu zwężenia otworu wielkiego** [Pauli 2019, Hecht 1987];
- możliwy centralny bezdech senny spowodowany wysokim uciskiem szyjno-rdzeniowym oraz zaburzeniami oddychania podczas snu (zgłaszane u 67% niemowląt), związany ze zwężeniem górnych dróg oddechowych w wyniku wad wzrostu podstawy czaszki i retrogresji środkowej części twarzy. Obie choroby współistniejące są również przyczyną nagłego zgonu chorych w pierwszym roku życia [Ednick 2009];
- zapalenie ucha środkowego przed ukończeniem drugiego roku życia występuje u 90% chorych, a wśród tych, którzy doświadczą go w pierwszym roku życia, przewlekłe i nawracające zapalenie ucha środkowego rozwinie się u 25% chorych [Hunter 1998, Afsharpaiman 2013];
- opóźnienia rozwojowe, w tym hipotonia osiowa we wczesnych latach życia i opóźnione przyswajanie języka mówionego. Łagodna do umiarkowanej hipotonia (obniżone napięcie mięśniowe), którą często obserwuje się u chorych z achondroplazją, wiąże się z globalnymi opóźnieniami ruchowymi [Pauli 2019, Horton 2007, Ireland 2010].
- w czasie rozwoju dziecka niektóre objawy stają się bardziej wyraźne i pojawiają się inne powikłania. Śmiertelność pozostaje niepokojąca z ryzykiem nagłego zgonu u chorych w wieku od 1 do 4 lat wynoszącym około 2,5% [Hecht 1987].

- **małe dzieci (2-4 lata):**

- niedrożność górnych dróg oddechowych, zaburzenia oddychania podczas snu i obturacyjny bezdech senny są bardzo często występującymi chorobami

współistniejącymi, często wymagającymi operacji w celu zapobiegania następstwom niedrożności górnych dróg oddechowych [Hunter 1998];

- upośledzenie słuchu i trudności z mową. Te choroby współistniejące stają się bardziej wyraźne wraz ze wzrostem i rozwojem. Opóźnione nabywanie mowy lub trudności z jej artykulacją występują u około 20% dzieci z achondroplazją [Hunter 1998];
- koślawość nóg. Objaw ten jest związany z dyskomfortem lub bólem podczas chodzenia i występuje u 40% wszystkich małych dzieci z achondroplazją i postępuje szybko w wieku 3-4 lat [Lee 2007];
- **dzieci (5-14 lat):**
 - obturacyjny bezdech senny, najczęstsze zaburzenie oddychania, występuje u 20-54% chorych od pierwszego roku życia i często wymaga długotrwałego leczenia [Afsharpaiman 2011, Onodera 2005];
 - bezdech senny, który może prowadzić do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, nadwagi, upośledzonej koncentracji i czujności w ciągu dnia, co skutkuje prawdopodobnym wzrostem liczby wypadków spowodowanych brakiem snu [Pauli 2019];
 - objawy achondroplazji kręgosłupa, w tym kifoza piersiowo-lędźwiowa (nadmierne skrzywienie w środkowym odcinku kręgosłupa) i hiperlordoza lędźwiowa (nadmierne skrzywienie kręgosłupa w dolnej części pleców) [Okenfuss 2020];
 - wady zgryzu występujące u ponad 50% wszystkich osób w okresie od dzieciństwa do późniejszych etapów życia [Okenfuss 2020];
 - otyłość, która może dodatkowo nasilać inne objawy choroby, takie jak zwężenie kręgosłupa, powikłania stawowe i bezdech senny [Unger 2017];
- **nastolatków (15-18 lat) i dorosłych (>18 lat):**
 - wiele powikłań, które rozwijają się w okresie niemowlęcym i dziecięcym, nadal dotyka chorych z achondroplazją przez całe ich życie (w okresie dojrzewania i dorosłości). Większość powikłań zgłaszanych u chorych z achondroplazją jest bezpośrednio związana z upośledzonym wzrostem, rozmiarem i dysproporcją ciała tych chorych;
 - przewlekłe zapalenie ucha środkowego w okresie niemowlęcym nasila się u nastolatków. Powoduje utratę słuchu u około 25% chorych przed 18 rokiem życia, a także u znacznej liczby dorosłych [Hunter 1998, Tunkel 2012, Pannier 2009];
 - pogarszające się zaburzenia mowy spowodowane zapaleniem ucha środkowego pozostają niezmiennie przez cały okres dojrzewania [Pauli 2019];

- o przewlekły ból, który zaczyna objawiać się w okresie dojrzewania, staje się poważniejszy w wieku dorosłym, dotykając 64-75% chorych w wieku powyżej 18 lat [Hunter 1998, Fredwall 2020];
- o stenoza kręgosłupa wiąże się z przewlekłym bólem pleców i nóg, który występuje u 80% osób z achondroplazją w wieku 60 lat [Pauli 2019, Hunter 1998].

Jak pokazano w tabeli 1, upośledzony wzrost kości wpływa na wiele układów narządów, powodując szereg postępujących i wyniszczających objawów klinicznych i powikłań przez całe życie chorego.

Tabela 1.
Najczęściej występujące powikłania występujące u chorych na achondroplazję

Powikłanie	Niemowlęta (0-1 r.ż.)	Dzieci (1-13 r.ż.)	Młodzież (13-18 r.ż.)	Dorośli (>18 r.ż.)
Upośledzenie funkcji fizycznych		+	+	+
Upośledzenie funkcji społecznych		+	+	+
Ból		+	+	+
Opóźnienie w rozwoju motorycznym	+	+		
Wyzwania w zakresie motoryki małej i zręczności		+		
Hipotonia z osłabieniem	+	+		
Opóźnienie w zakresie osiągania samoopieki		+	+	+
Otyłość		+	+	+
Niższa jakość życia		+	+	+
Stenoza otworu wielkiego czaszki	+	+	+	+
Kompresja szyjno-rdzeniowa	+	+	+	+
Wodogłowie	+	+		
Zapalenie ucha środkowego/przewlekłe zaleganie płynu w uchu środkowym	+	+	+	
Niedosłuch	+	+	+	+
Opóźnienie mowy		+		
Wady zgryzu		+	+	+
Kifoza	+	+	+	+
Hiperlordoza lędźwiowa		+	+	+
Ograniczone prostowanie łokci		+	+	+
Objawowa stenoza kręgosłupa		+	+	+
Niedrożność górnych dróg oddechowych	+	+	+	+
Zaburzenia oddychania podczas snu	+	+	+	+
Przykurcz zgięciowy biodra		+	+	+
Koślawość kolan		+	+	+

Powikłanie	Niemowlęta (0-1 r.ż.)	Dzieci (1-13 r.ż.)	Młodzież (13-18 r.ż.)	Dorośli (>18 r.ż.)
Nagły/przedwczesny zgon*	+	+	+	+

*nagły zgon (niemowlęta) lub przedwczesny zgon (wiek powyżej 1. r.ż.)

Źródło: opracowanie na podstawie Hoover-Fong 2021b

Powikłania wskazane w powyższej tabeli są zasadniczo zgodne z tymi wskazanymi przez ekspertów klinicznych. Zdaniem polskich ekspertów najczęstszymi powikłaniami u chorych z achondroplazją były te wskazane przez panel Delphi, tj. objawowe zwężenie kręgosłupa, kifoza, obturacyjny bezdech senny, zwężenie otworu wielkiego, wady zgryzu, zapalenie ucha środkowego, wodogłowie i choroby układu krążenia. Polscy biegli wskazali dodatkowo: otyłość, powikłania kardiometaboliczne, bóle kostno-stawowe, utratę słuchu, zaburzenia oddychania, w tym duszność i ucisk na przeponę, infekcje dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, depresję i deprivację społeczną.

Najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi u dzieci są problemy laryngologiczne [Unger 2017]. Kifoza występuje u ponad 90% niemowląt w wieku poniżej roku, a 80% dzieci ma hiperlordozę lędźwiowo-krzyżową [Hoover-Fong 2021b].

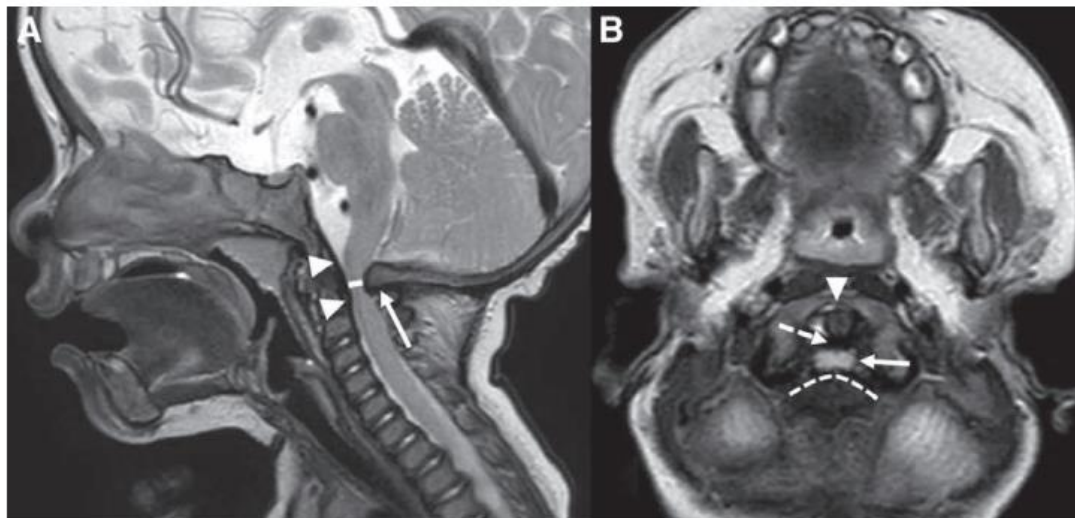
Zaburzenia oddychania podczas snu dotyczą 42-82% dzieci [Hoover-Fong 2021b, Unger 2017]. Ucisk pnia mózgu i szyjnego rdzenia kręgowego u małych dzieci z achondroplazją wiąże się z centralnym i/lub obturacyjnym bezdechem sennym występującym u ponad 50% chorych i innymi neuropatologiami. Ryzyko nagłej śmierci u dzieci w wieku poniżej 5 lat z achondroplazją jest prawie 50 razy wyższe niż w populacji ogólnej [Hoover-Fong 2021b].

Istotnym powikłaniem klinicznym u zdecydowanej części chorych z achondroplazją jest stenoza kanału wielkiego czaszki (50-80% chorych). Zwężenie otworu wielkiego czaszki może prowadzić do ucisku szyjno-czaszkowego u 11-80% niemowląt, wymagającej wykonania zabiegu dekompresji chirurgicznej [Ok 2019, Hecht 1987, Stender 2022].

Na poniższym rysunku przedstawiono obraz rezonansu magnetycznego (MRI) u chorego ze stenozą kanału wielkiego czaszki.

Rysunek 5.

Obraz rezonansu magnetycznego u 5-miesięcznego chorego na achondroplazję z zaznaczeniem umiejscowienia zwężenia otworu wielkiego czaszki



Źródło: opracowanie na podstawie Ok 2019

Niemowlęta i małe dzieci doświadczają opóźnień w zakresie osiągnięcia kamieni milowych w rozwoju, w tym motoryki dużej, motoryki małej, komunikacji i karmienia [Ireland 2010, Ireland 2012]. W wieku siedmiu lat wiele dzieci z achondroplazją nadal wymaga pomocy opiekuna w zakresie podstawowej samoopieki, w tym ubierania/rozbierania, toalety, kąpieli i pielęgnacji, a niektóre dzieci nadal wymagają nadzoru w otoczeniu społecznym [Ireland 2011]. Wiele z nich wymaga pomocy lub urządzeń adaptacyjnych do codziennych czynności, takich jak samoopieka i mobilność [Ireland 2014].

Dorośli z achondroplazją doświadczają szeregu powikłań, które pojawiają się w dzieciństwie lub w wieku dorosłym. Najczęściej występuje przewlekły ból (u 64% chorych), który u 70% dorosłych chorych z achondroplazją nie ustępuje nawet po laminiektomii lędźwiowej. Częstość występowania objawowego zwężenia kręgosłupa wynosi około 20% u osób w wieku 20 lat i 80% w wieku 60 lat. Zwężenie kręgosłupa może prowadzić do uszkodzenia rdzenia kręgowego, co przyczynia się do neurogennego pęcherza / jelita grubego, paraplegii i innych powikłań, które mogą wymagać wsparcia urządzeń mobilnych [Hoover-Fong 2021b].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Aktualne wytyczne kliniczne zalecają ściśle monitorowanie chorych w wieku 0-2 lata, a następnie wielodyscyplinarną opiekę przez całe życie w zakresie wsparcia, monitorowania

oraz opracowywania strategii chirurgicznych [Hoover-Fong 2020, Kubota 2020, Llerena 2022, Cormier-Daire 2021, Savarirayan 2022].

Niemowlęta

Po stwierdzeniu rozpoznania achondroplazji u niemowlaka, dziecko powinno niezwłocznie zostać skierowane do odpowiednich specjalistów. Ryzyko wystąpienia wielu powikłań achondroplazji, wzrasta w czasie pierwszych dwóch lat życia i może skutkować znaczną śmiertelnością. W tym celu postępowanie koncentruje się na wczesnym wykrywaniu powikłań i reagowaniu na nie oraz może obejmować:

- regularne monitorowanie i obserwację przez multidyscyplinarny zespół: początkowo co najmniej co 2-4 miesiące, a następnie co 3-6 miesięcy przez pierwsze dwa lata życia;
- zbieranie danych dotyczących wzrostu, masy ciała i obwodu głowy, które powinny być gromadzone wzdłużnie i porównywane z siatkami wzrostu specyficznymi dla achondroplazji. Szybki wzrost w połączeniu z klinicznymi oznakami lub objawami wodogłowia lub ucisku szyjno-rdzeniowego może uzasadniać skierowanie do neurochirurga;
- ocenę motoryki małej oraz motoryki dużej, w porównaniu z normami dla achondroplazji – w przypadku nieprawidłowości skierowanie chorego do fizjoterapeuty, terapeuty zajęciowego lub logopedy;
- zadbanie o odpowiednią pozycję dziecka, m.in. w fotelikach samochodowych i wózkach;
- badania snu, które powinny być wykonywane w przypadku podejrzeń nieprawidłowości związanych z oddychaniem;
- ocenę kompresji szyjno-rdzeniowej, w przypadku objawów tj. bezdech senny, regres motoryczny, nieosiągnięcie kamieni milowych, trudności z połykaniem, brak rozwoju, występowanie nieprawidłowych odruchów oraz osłabienie;
- wykonanie badania MRI (badanie z wyboru) w celu oceny ucisku szyjno-czaszkowego;
- monitorowanie bólu [Savarirayan 2022].

Dzieci

Regularne monitorowanie powinno być kontynuowane w dzieciństwie. Ważne jest porównywanie wartości pomiarów z wartościami referencyjnymi specyficznymi dla achondroplazji.

Monitorowanie obejmuje:

- badania przesiewowe w kierunku wysięku w uchu środkowym (coroczna ocena audiologiczna);
- ocenę mowy (skierowanie do logopedy w przypadku opóźnienia mowy);
- ocenę obturacyjnego bezdechu sennego;
- ocenę kręgosłupa w celu wykrycia i monitorowania kifozy – kifoza piersiowo-lędźwiowa kręgosłupa jest powszechna u niemowląt i powinna ustąpić, gdy dziecko zaczyna się poruszać. Jednak u około 30% dzieci pozostaje niewielka kifoza piersiowo-lędźwiowa i dlatego istnieją obawy dotyczące zwężenia rdzenia kręgowego. W przypadku kifozy, która nie ustąpiła w czasie roku od rozpoczęcia chodzenia lub jeśli ona postępuje, należy skonsultować się z ortopedą dziecięcym specjalizującym się w achondroplazji;
- regularne wizyty u stomatologa;
- ocenę nasilenia bólu;
- ocenę koślawości kolan – ocena chirurga ortopedy [Savarirayan 2022].

Młodzież

Głównymi problemami chorych na achondroplazję w wieku nastoletnim są wyzwania dotyczące wykonywania codziennych czynności, w tym samoopieki, prowadzenia pojazdów czy poruszania się. Problemem jest również wysokie ryzyko otyłości.

Postępowanie może obejmować:

- regularną obserwację przez lekarzy specjalistów;
 - monitorowanie nasilenia bólu oraz jego wpływu na nastrój, edukację i codzienne czynności;
 - monitorowanie objawów zwężenia kręgosłupa – w razie niepokojących objawów skierowanie do specjalisty;
 - monitorowanie zapotrzebowania na sprzęt dostosowujący otoczenie w celu wspierania niezależności;
 - monitorowanie masy ciała oraz wskaźnika masy ciała (BMI), specyficznych dla achondroplazji w celu identyfikacji młodzieży z otyłością [Savarirayan 2022].
-

Dorośli

Achondroplazja jest chorobą trwającą całe życie, co oznacza, że chorych należy stale monitorować pod względem powikłań medycznych. Głównymi powikłaniami są otyłość, ból oraz zaburzenia fizyczne i psychiczne. Monitorowanie osób dorosłych obejmuje przede wszystkim:

- ocenę obrazów MRI w przypadku występowania m.in. utrzymującego się bólu pleców z objawami neurologicznymi, których celem jest ocena zwężenia kręgosłupa;
- nocne badania snu – w celu oceny obturacyjnego bezdechu sennego;
- regularne monitorowanie ciśnienia krwi;
- monitorowanie nasilenia bólu oraz jego wpływu na nastrój, edukację, zatrudnienie oraz codzienne czynności [Savarirayan 2022].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę cechy charakterystyczne achondroplazji oraz jej przebieg naturalny, za punkty istotne klinicznie należy uznać:

- ocenę klinicznych wskaźników tempa wzrostu (np. roczna szybkość wzrostu (AGV), Z-score wzrostu do wieku, proporcja górnego segmentu ciała do dolnego, zmiana wzrostu);
- ocenę jakości życia – kwestionariusze ogólnej oceny jakości życia (np. pediatryczny kwestionariusz jakości życia (PedsQoL)), a także kwestionariusze dedykowane dla achondroplazji (np. kwestionariusz oceny jakości życia u niskorosłych młodych ludzi (QoLISSY) lub skala personalnej oceny życia osób z achondroplazją (APLES));
- ocena wskaźników klinicznych dotyczących powikłań achondroplazji (np. ocena rozwoju motorycznego, ocena neurologiczna, ocena funkcji oddechowych, ocena audiologiczna, ocena nasilenia bólu). Opinie ekspertów z panelu Delphi [redacted] wspierają wybór chorób współistniejących jako istotnych punktów końcowych;
- ocena profilu bezpieczeństwa (w tym częstość występowania zgonów) [AOTMiT 2022, Llerena 2022].

3.6. Epidemiologia

Achondroplazja jest najczęstszą formą nieproporcjonalnej niskorosłości, dotykającą ponad 250 000 osób na całym świecie [Ireland 2014].

Według danych pochodzących z metaanalizy z 2020 roku, częstość występowania (chorobowość) achondroplazji w Europie wynosiła 3,5 (95% CI: 3,0; 4,2) na 100 tys. mieszkańców [Foreman 2020].

Śmiertelność w populacji chorych na achondroplazję jest wysoka i wynosi około 4,0-7,8% w pierwszych 2 latach życia, której główną przyczyną są zaburzenia oddychania podczas snu [Stender 2022].

Według oszacowań zawartych w opracowaniu analitycznym AOTMiT z 2022 roku, szacowana populacja docelowa w Polsce (definiowana jako chorzy z achondroplazją w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte, z rozpoznaniem potwierdzonym badaniem genetycznym) dla wosorytydu będzie obejmowała 220 osób [AOTMiT 2022].

W publikacji *Coi 2019* przedstawiono wyniki największego europejskiego populacyjnego badania epidemiologicznego z wykorzystaniem danych dostarczonych przez sieć *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT). Badana populacja składała się z 434 przypadków chorych na achondroplazję ze średnią (95% CI) częstością występowania wynoszącą 3,72 (3,14; 4,39) na 100 000 urodzeń (monitorowano łącznie ponad 11 mln urodzeń). W przypadku Polski monitorowano łącznie 626 876 urodzeń w regionie Wielkopolski w okresie 1999-2015, wśród których odnotowano 28 przypadków achondroplazji – średni (95% CI) współczynnik zapadalności oszacowano na 4,47 (2,97; 6,46) na 100 000 urodzeń [Coi 2019].

Na podstawie danych opublikowanych w dokumencie *Coi 2019*, w *BIA VOXZOGO®* określono wielkość populacji na 274 chorych (min. 214; maks. 282) w pierwszym roku i 13 nowych chorych (min. 11; maks. 14) w drugim roku [BIA VOXZOGO®].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA VOXZOGO®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na achondroplazję przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez opublikowane wytyczne kliniczne [redacted]

[redacted]

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia achondroplazji.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje. Nie odnaleziono dokumentów wydanych przez polskie organizacje.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
Wytyczne australijskie	2023 [Tofts 2023]	Opracowanie zaleceń odnoszących się do kluczowych obszarów postępowania u chorych i ich rodzin z achondroplazją
ICS	2022 [ICS 2022]	Wskazanie zaleceń odnoszących się do rozpoznania, opieki wielospecjalistycznej oraz indywidualnego wsparcia w achondroplazji
Wytyczne południowoamerykańskie	2022 [Llerena 2022]	Opracowanie rekomendacji wielospecjalistycznej opieki pediatrycznych chorych na achondroplazję
EAF	2021 [EAF 2021]	Opracowanie metod postępowania w achondroplazji
AAP	2020 [AAP 2020]	Opracowanie metod postępowania w achondroplazji
JSPE	2020 [JSPE 2020]	Opracowanie zaleceń klinicznych w achondroplazji

W odnalezionych dokumentach zawarte zostały przede wszystkim informacje dotyczące postępowania i wsparcia terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby jaką jest achondroplazja. Nie umieszczono w nich ścisłych zaleceń dla wosorytydu. Wytyczne *EAF 2021*, *AAP 2020* oraz *JSPE 2020* zostały opublikowane przed datą rejestracji wosorytydu. W pozostałych wytycznych nie sformułowano zaleceń dla wosorytydu, prawdopodobnie dlatego, że opinie ekspertów podane w publikacjach zostały przedstawione przez tych ekspertów nie później niż z 2021 roku. Warto jednak podkreślić że *Wytyczne australijskie 2023*,

¹ ICS – ang. *International Consensus Statement* – międzynarodowy konsensus ekspertów; EAF – ang. *European Achondroplasia Forum* – europejskie towarzystwo achondroplazji; AAP – ang. *American Academy of Pediatrics* – amerykańska akademie pediatrii; JSPE – ang. *Japanese Society of Pediatric Endocrinology* – japońskie towarzystwo endokrynologii pediatricznej

ICS 2022 oraz *Wytyczne południowoamerykańskie 2022*, wskazały leczenie wosorytydem jako potencjalną skuteczną metodę terapeutyczną na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych.

Ważnym przekazem zaleceń jest konieczność monitorowania chorych od pierwszych dni życia oraz wielospecjalistycznej opieki w kluczowych aspektach medycznych.

Leczeniem zwiększającym wzrost stosowanym u pewnej grupy chorych, wymienianym w wytycznych klinicznych, jest zabieg wydłużania kończyn. Zabieg ten z uwagi na jego długotrwały proces, a także dużą bolesność uznaje się za kontrowersyjny [Lloreta 2022, AAP 2020]. Wytyczne *JSPE 2020* wskazują, że nie powinien być przeprowadzony u osób młodszych niż 12 lat.

Leczeniem objawowym u chorych na achondroplazję są głównie zabiegi chirurgiczne, tj.:

- dekompresja otworu wielkiego czaszki – jest wskazana u chorych z objawowym uciskiem rdzenia kręgowego (wymienia się obturacyjny bezdech senny, dolegliwości bólowe oraz neurologiczne);
- dekompresja kanału kręgowego w odcinku piersiowo-lędźwiowym kręgosłupa – w przypadku wystąpienia objawów bólowych, dysfunkcji pęcherza i jelit, a także objawów neurologicznych;
- wentrykulostomia – założenie przetoki w celu leczenia wodogłowia;
- osteotomia / zabieg sterowanego wzrostu – w celu korekcji koślawości kolan (przy występowaniu objawów bólowych i niestabilności);
- tympanostomia – założenie drenów do jamy bębnekowej w przypadku utrzymujących się wysięków w uchu środkowym i udokumentowanej utracie słuchu;
- chirurgia szczękowa – w celu zwiększenia objętości górnych dróg oddechowych (w przypadku utrzymującego się obturacyjnego bezdechu sennego).

Ponadto u chorych z opóźnieniem osiągania kamieni milowych w rozwoju zalecana jest opieka fizjoterapeuty oraz logopedy.

U chorych na achondroplazję stosowanym w Japonii leczeniem jest hormon wzrostu (somatotropina). Niemniej jednak eksperci z Japonii nie sformułowali zalecenia dotyczącego tej terapii w opublikowanym dokumencie.

W poniższej tabeli zaprezentowano informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Tabela 2.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia achondroplazji

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Zalecenia ogólne		
EAF 2021*		<p>W momencie stwierdzenia rozpoznania lub podejrzenia achondroplazji (prenatalnie lub po urodzeniu) rodzinę należy jak najszybciej skierować do specjalisty doświadczonego w leczeniu osób z achondroplazją. (Poziom zgody ekspertów (średnia): 9,3)**</p> <p>Decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane w ramach opieki wielospecjalistycznej wspólnie z osobą z achondroplazją i/lub jej rodziną. (Poziom zgody ekspertów (średnia): 9,6)**</p> <p>Podstawowym celem postępowania jest umożliwienie przewidywania, identyfikacji i leczenia powikłań, zapewnienie odpowiedniej edukacji i wsparcia w celu zachęcenia do zdrowego stylu życia, pozytywnej samooceny i zdrowia psychicznego, autonomii oraz niezależności. (Poziom zgody ekspertów (średnia): 9,2)**</p> <p>Chorzy powinni mieć dostęp do różnorodnych metod adaptacyjnych, wsparcia we właściwym korzystaniu z nich oraz leczenia zatwierdzonymi lekami, w miarę ich dostępności. (Poziom zgody ekspertów (średnia): 8,5)**</p>
Wytyczne australijskie 2023*		<p>Leczenie osób z achondroplazją (w szczególności dzieci) wymaga zintegrowanej opieki wielospecjalistycznej.</p> <p>U dzieci chorych na achondroplazję terapia często obejmuje leczenie neurochirurgicznie, ortopedyczne, laryngologiczne oraz powikłań ze strony układu oddechowego. (Poziom dowodów: III-2; Siła rekomendacji: B).</p> <p>Leczenie powinno być prowadzone przez wyspecjalizowanych klinicystów w dziedzinie achondroplazji. Zabiegi operacyjne powinny być prowadzone wyłącznie z odpowiednim znieczuleniem anestetycznym (Poziom dowodów: III-2/III-3; Siła rekomendacji: B).</p>
Leczenie farmakologiczne		
Wytyczne australijskie 2023	Wosorytyd	Wosorytyd został wskazany jako potencjalna terapia farmakologiczna, skuteczna w zakresie zwiększenia wzrostu u chorych na achondroplazję. Informacja na temat wosorytydu nie została ujęta w formie zalecenia.
JSPE 2020	Hormon wzrostu (somatotropina)	Hormon wzrostu został wymieniony jako zatwierdzona do stosowania metoda farmakologiczna chorych na achondroplazję w Japonii. Należy podkreślić, że informacja na temat hormonu wzrostu nie została ujęta w formie zalecenia.
Leczenie objawowe stenozы kanału wielkiego czaszki oraz obturacyjnego bezdechu sennego		
ICS 2022	Dekompresja kanału nerwowego	<p>Dekompresja otworu wielkiego czaszki jest wskazana u dzieci z achondroplazją, z objawami ucisku rdzenia kręgowego, z lub bez zmian w obrazie MRI. Dekompresja otworu wielkiego powinna być przeprowadzona przez zespół neurochirurgiczny z wcześniejszym doświadczeniem w wykonywaniu tego zabiegu u chorych z achondroplazją.</p> <p>Decyzja o przeprowadzeniu dekompresji kanału wielkiego opiera się na ocenie objawów klinicznych i radiologicznych, w tym wynikach polisomnografii.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Wytyczne południowo-amerykańskie 2022		Najczęściej wykonywana jest tonsillektomia (usunięcie migdałków podniebiennych) oraz adenoidektomia (usunięcie migdałka gardłowego) – leczenie pierwszego rzutu.
		Dekompresja otworu wielkiego czaszki jest wskazana u dzieci z objawami ucisku rdzenia kręgowego z lub bez zmian MRI. Powinna być przeprowadzona przez przeszkolony zespół neurochirurgów. Wśród zabiegów otolaryngologicznych wymieniana jest adenoidektomia i/lub tonsillektomia, a także implantacja rurki wentylacyjnej.
		Dekompresja otworu wielkiego czaszki jest rekomendowana w celu leczenia kompresji kanału kręgowego wynikającego ze stenozy kanału wielkiego czaszki u chorych z objawami neurologicznymi, nieprawidłowościami neurologicznymi oraz z centralnymi zaburzeniami oddechowymi. (Siła rekomendacji: 1; poziom zaleceń: B) Tonsillektomia oraz adenoidektomia są zalecane w przypadku obturacyjnego bezdechu sennego wywołanego przerostem migdałów podniebiennych i migdała gardłowego. (Siła rekomendacji: 2; poziom zaleceń: C)
JSPE 2020		
ICS 2022	Wentylacja nieinwazyjna	Stale dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) należy rozważyć u dzieci z achondroplazją z resztkowym obturacyjnym bezdechem sennym po operacji górnych dróg oddechowych.
JSPE 2020		CPAP oraz BiPAP (dwustopniowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych), jako metody nieinwazyjne, są zalecane do rozważenia w postępowaniu, w przypadku obturacyjnego bezdechu sennego. (Siła rekomendacji: 2; poziom zaleceń: C)
Leczenie objawowe stenozy kręgosłupa		
ICS 2022	Zabieg chirurgiczny odcinka piersiowo-lędźwiowego	Zalecany w przypadku braku skuteczności leczenia zachowawczego objawowego zwężenia odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa (utrzymujący się ból pleców, chromanie, spastyczność, zmniejszony dystans chodu lub dysfunkcja pęcherza i jelit). Aby uniknąć pogorszenia kifozy kręgosłupa, zaleca się wykonanie fuzji oraz stabilizacji po zabiegu operacyjnym, w szczególności, jeśli dekompresja kręgosłupa obejmuje więcej niż 5 poziomów, przekraczając obszar węzłowy oraz u chorych z niekorzystnym ustawieniem strzałkowym (w tym kifoza piersiowo-lędźwiowa).
JSPE 2020		Dekompresja kanału kręgowego jest zalecana w celu leczenia stenozy kanału kręgowego w przypadku występowania objawów neurologicznych. (Siła rekomendacji: 1; poziom zaleceń: B)
Leczenie objawowe wodogłowia		
Wytyczne południowo-amerykańskie 2022	Wentrykulostomia	Zalecane jest utworzenie przetoki w przypadku występowania objawów związanych z wodogłowiem.
JSPE 2020		Operacja utworzenia przetoki jest zalecana w przypadkach powiększania komory mózgu związanego z objawami neurologicznymi wodogłowia. (Siła rekomendacji: 1; poziom zaleceń: C)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Leczenie objawowe koślawości kolan		
ICS 2022	Osteotomia / zabieg sterowanego wzrostu (hemiepifizjodeza)	<p>Należy rozważyć wykonanie osteotomii lub zabiegu sterowanego wzrostu w celu korekcji nieprawidłowego ustawienia kończyn dolnych. Wskazaniem do zabiegu chirurgicznego jest utrzymujący się ból przyśrodkowy lub boczny w okolicy kolana, a także niestabilność związana z bocznym przeprostem oraz zmiany w chodzie, które wpływają na zdolności funkcjonalne i fizyczne.</p> <p>Nie zaleca się noszenia ortez.</p>
Wytyczne południowo-amerykańskie 2022		<p>Zabieg osteotomii w celu korekcji koślawości kolan u osób z achondroplazją może być wykonany u dzieci od około 8. roku życia.</p> <p>W przypadku koślawości kolan objawiających się u dzieci po 2 roku życia, u których występują objawy bólowe lub niestabilność, należy rozważyć osteotomię kości piszczelowej.</p> <p>Zabieg sterowanego wzrostu stanowi opcje leczenia u dzieci poniżej 5. roku życia.</p> <p>U chorego można wykonać zarówno osteotomię jak i zabieg sterowanego wzrostu.</p>
Leczenie chirurgiczne niskorosłości		
ICS 2022	Zabieg wydłużania kończyn	<p>Możliwe jest rozważenie wykonania zabiegu wydłużania kończyn u dzieci z achondroplazją, po przedyskutowaniu procedury z chorym i jego rodziną. Zabieg zaleca się poprzedzić konsultacją psychologiczną. Zabieg wymaga wielospecjalistycznej kadry oraz wykonania MRI całego kręgosłupa, odcinka szyjnego oraz podstawy czaszki. Brak zalecenia dotyczącego wieku oraz metody przeprowadzenia zabiegu wydłużenia kończyn.</p>
Wytyczne południowo-amerykańskie 2022		<p>Zabieg wydłużania kończyn uznawany jest za kontrowersyjny.</p> <p>Wydłużanie kończyn dolnych u niektórych chorych z achondroplazją może zwiększyć wzrost, poprawić proporcje ciała, funkcjonalność, pewność siebie oraz jakość życia. Wydłużenie kości ramiennej może poprawić niezależność oraz możliwość dbania o higienę osobistą. Obustronne wydłużenie kości ramienia poprawia niezależność oraz proporcje ciała u chorych na achondroplazję.</p> <p>Podczas wydłużania kończyn można przeprowadzić korekcję deformacji zgięciowej stawu łokciowego u chorych.</p>
AAP 2020		<p>Należy rozważyć przeprowadzenie zabiegu wydłużania kończyn przy użyciu różnorodnych technik operacyjnych, które mogą skutkować istotnym zwiększeniem wzrostu u chorych. Niemniej jest to długi proces o wysokich kosztach, a także proces, z którym wiąże się ból fizyczny i ryzyko powikłań pozabiegowych. Decyzja o zabiegu musi zostać przedyskutowana z chorym oraz jego rodziną. Zabieg należy przeprowadzić w wykwalifikowanym, doświadczonym ośrodku.</p>
JSPE 2020		<p>Zabieg wydłużania kończyn może być rozważany u osób w wieku 12 lat i starszych, po uzyskaniu świadomej zgody. (Siła rekomendacji: 2; poziom zaleceń: D)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
Leczenie objawowe problemów otolaryngologicznych (dysfunkcja ucha środkowego)		
ICS 2022	Tympanostomia	Założenie drenów do jamy bębnekowej (tympanostomia) zalecane jest gdy wysięg w uchu środkowym utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i w przypadku udokumentowanej utraty słuchu.
Wytyczne południowo-amerykańskie 2022		Blisko połowa chorych na achondroplazję w okresie niemowlęcym wymaga założenia drenów (rurki wyrównujące ciśnienie).
ICS 2022	Implant słuchowy	Należy rozważyć implant słuchowy w przypadkach zaburzeń słuchu, spowodowanych częstymi wysiękami w uchu środkowym u dzieci z achondroplazją (u chorych z przewodzeniową utratą słuchu spowodowaną chorobą ucha środkowego).
Leczenie objawowe opóźnienia rozwoju fizycznego i rozwoju mowy		
ICS 2022	Opieka fizjoterapeutyczna	Dzieci z achondroplazją, z opóźnieniem osiągania rozwojowych kamieni milowych powinny być kierowane do fizjoterapeutów i terapeutów zajęciowych.
ICS 2022	Opieka logopedyczna	Opieka logopedyczna jest zalecana w sytuacjach opóźnienia mowy i osiąganiu kamieni milowych u dzieci z achondroplazją.
Leczenie ortodontyczne		
ICS 2022	Chirurgia szczękowa	Ortodontyczne rozszerzenie szczęki i niechirurgiczną protrakcję szczęki należy rozważyć w celu zwiększenia objętości górnych dróg oddechowych, w przypadku utrzymywania się resztkowego obturacyjnego bezdechu sennego u osób z achondroplazją. Chirurgiczna opieka ortognatyczna może być rozważana po zakończeniu wzrostu kości u osób z achondroplazją poprzez osteotomię Le Fort I lub Le Fort III. Procedura ta może być motywowana względami funkcjonalnymi, estetycznymi lub związanymi z zaburzeniami snu.
Inne metody leczenia		
AAP 2020	Hormon wzrostu	Nie jest zalecany – nie jest uznany za skuteczną metodę stosowaną w celu istotnego zwiększenia wzrostu u chorych na achondroplazję.
AAP 2020	Suplementy witamin	Nie są zalecane – nie są uznane za skuteczną metodę stosowaną w celu istotnego zwiększenia wzrostu u chorych na achondroplazję.

*wytyczne *EAF 2021* i *Wytyczne australijskie* nie zawierały szczegółowych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na achondroplazję

**zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EAF 2021* – wysoki poziom dowodów mieścił się w granicach 8,5-9,6.

Poziom dowodów i siła rekomendacji

Wytyczne australijskie (na podstawie NHMRC 2009):

Poziom dowodów:

III-2: Porównanie z standardami referencyjnymi, które nie spełniają kryteriów poziomu dowodów II i III-1 (badanie zgodności testu diagnostycznego z niezależnym, zaślepieniem porównaniem z poddaną walidacji metodą referencyjną)

III-3: kliniczno-kontrolne badanie diagnostyczne

Siła rekomendacji:

B – na podstawie 1 lub 2 badań poziomu II z niskim ryzykiem błędu statystycznego lub przeglądu systematycznego; na podstawie badań poziomu III o niskim ryzyku błędu statystycznego

Wytyczne JSPE 2020:

Siła rekomendacji:

1 – silna rekomendacja (rekomendowane wdrożenie lub niewdrożenie postępowania)

2 – słaba rekomendacja (proponowane wdrożenie lub niewdrożenie postępowania)

Poziom dowodów:

B – umiarkowana pewność oszacowania efektu

C – ograniczona pewność oszacowania efektu

D – niewielka pewność oszacowania efektu

Leczenie wosorytydem

Dodatkowo podczas wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono dokument wydany przez grupę ekspertów z Europy, krajów środkowego wschodu oraz Stanów Zjednoczonych, w którym zaprezentowano zalecenia kliniczne odnoszące się do stosowania wosorytydu w populacji pediatrycznej z achondroplazją [Semler 2024]. Dokument ten nie stanowi klasycznych wytycznych klinicznych, ponieważ skupia się jedynie na omówieniu ww. produktu leczniczego. W dokumencie tym zwrócono uwagę na następujące kwestie:

- opieka wielospecjalistyczna chorych – leczenie wosorytydem nie eliminuje konieczności ścisłego monitorowania chorych i prowadzenia wielospecjalistycznej opieki;
 - odpowiednia infrastruktura medyczna – podanie chorym wosorytydu wymaga odpowiednich ośrodków referencyjnych, w których będzie możliwe rozpoznanie oraz ścisłe monitorowanie chorych;
 - kryteria włączenia chorych do leczenia – leczenie wosorytydem nie powinno być rozpoczynane u chorych, którzy nie będą w stanie wykonywać codziennych iniekcji lub stosować się do protokołu. Terapia dotyczy wyłącznie chorych, u których nasady kości długich nie są zamknięte i którzy nie posiadają istotnych chorób współistniejących;
 - przygotowanie chorego do leczenia – obejmuje informację na temat 3 głównych obszarów: zmniejszenia powikłań achondroplazji, zwiększenia wzrostu ciała w celu poprawy niezależności oraz funkcjonowania, a także obserwowanych działań niepożądanych stosowania wosorytydu;
 - wyjaśnianie obaw dotyczących stosowania wosorytydu;
 - wsparcie chorych i ich rodzin – wsparcie psychologiczne, wsparcie medyczne dotyczące podawania leku;
 - ocena kliniczna chorych – przeprowadzanie rutynowego monitorowania chorych zarówno w kontekście leczenia wosorytydem, jak i naturalnych powikłań achondroplazji;
 - odpowiedź na leczenie i oczekiwania efektów leczenia – informowanie chorych i ich rodzin o oczekiwanych wynikach leczenia w dłuższym okresie leczenia, oraz ustalenie oczekiwań skuteczności terapii (wosorytyd jest lekiem o udowodnionej skuteczności w zakresie zwiększenia tempa wzrostu u chorych na achondroplazję);
 - stosowanie się do zaleceń, przerwanie leczenia – niestosowanie się do zaleceń podawania leku może zmniejszać jego skuteczność;
-

- stosowanie innych leków i procedur medycznych – przerwanie leczenia w przypadku konieczności przeprowadzenia np. zabiegu chirurgicznego powinno być rozważone przez lekarza [Semler 2024].

Ponadto w 2024 r. Australijska Grupa Robocza (*Tofts 2024*) opublikowała dokument zawierający konsensus dotyczący stosowania wosorytydu u dzieci z achondroplazją w Australii. Grupa Robocza sformułowała następujące zalecenia² dotyczące optymalnego stosowania wosorytydu w postępowaniu klinicznym u chorych z achondroplazją:

- przed przepisaniem wosorytydu należy ocenić, czy chory nadaje się do leczenia wosorytydem, a rozpoznanie achondroplazji należy potwierdzić za pomocą testów genetycznych i udokumentować w dokumentacji medycznej chorego (moc zalecenia: E);
- chorych należy zbadać w czasie wizyty przesiewowej przed rozpoczęciem leczenia w celu wykluczenia wszelkich powikłań achondroplazji o ciężkim nasileniu lub ogólnych schorzeń, które mogą mieć wpływ na wzrost lub leczenie wosorytydem. Wszelkie powikłania achondroplazji lub inne stany wpływające na wzrost powinny być leczone przed rozpoczęciem stosowania wosorytydu (moc zalecenia: R);
- chorzy i ich rodziny powinni zostać poinformowani o potencjalnych korzyściach i działaniach niepożądanych wosorytydu, oczekiwanych wynikach w zależności od wieku, potrzebie codziennego podawania leku, odpowiednim przechowywaniu i chłodzeniu wosorytydu, regularnych ocenach, wizytach kontrolnych, uczestnictwie w sesji szkoleniowej i potrzebie długoterminowego monitorowania (moc zalecenia: E);
- rodzice, opiekunowie i chorzy, w stosownych przypadkach, powinni zostać przeszkoleni w zakresie podawania leków i technik iniekcji, w tym dokładnej rekonstrukcji leku, regularnej zmiany miejsc iniekcji, prawidłowego ułożenia igły, monitorowania wszelkich zdarzeń niepożądanych lub reakcji w miejscu iniekcji oraz postępowania w przypadku ich wystąpienia (moc zalecenia: E);
- przed przepisaniem leku należy uzyskać świadomą zgodę rodzica/opiekuna i dziecka (jeśli jest w stanie zrozumieć edukację) na rozpoczęcie leczenia wosorytydem (moc zalecenia: E);

² E – zasadnicze wymagania w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania wosorytydu u chorych z achondroplazją, określone przez panel doświadczonych klinicystów; R - zalecane wymagania w celu zapewnienia optymalnej opieki przy stosowaniu wosorytydu u chorych z achondroplazją, gdy jest to klinicznie wskazane, określone przez panel doświadczonych klinicystów.

- w przypadku rozpoczęcia leczenia wosorytydem zaleca się skorzystanie z pomocy specjalisty w zakresie achondroplazji. Chorzy i ich rodziny powinni być nadzorowani podczas podawania pierwszej dawki, a wszyscy chorzy powinni być monitorowani po jej podaniu w celu oceny wszelkich reakcji lub zdarzeń niepożądanych (moc zalecenia: E).
- pierwsza konsultacja kontrolna jest zalecana po 2-4 tygodniach od podania pierwszej dawki wosorytydu w celu monitorowania zdarzeń niepożądanych, techniki wstrzyknięcia, tolerancji, przestrzegania zaleceń przez chorego, wyzwań związanych z podawaniem leku oraz w celu udzielenia odpowiedzi na wszelkie dalsze pytania (moc zalecenia: R);
- chorzy leczeni wosorytydem powinni być poddawani regularnej ocenie w celu monitorowania wzrostu, powikłań achondroplazji oraz skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wosorytydem. Bieżące wizyty monitorujące powinny rozpocząć się 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki wosorytydu, a następnie powinny obejmować wizyty 6-miesięczne i coroczne (moc zalecenia: E);
- w przypadku chorych leczonych wosorytydem rozpoczęcie podawania wosorytydu i bieżące wizyty monitorujące zaleca się przeprowadzać w klinice specjalizującej się w leczeniu achondroplazji. Jednakże, ponieważ populacja dzieci z achondroplazją jest rozproszona geograficznie, a australijski program opieki zdrowotnej *Pharmaceutical Benefits Scheme* wymaga 6-miesięcznych recepty wymagających specjalnego zatwierdzenia przed ich realizacją, można rozważyć opcję modelu "wspólnej opieki" między specjalistyczną kliniką achondroplazji a lokalnym pediatrą lub endokrynologiem dziecięcym (moc zalecenia: R);
- w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być związane z lekiem, lub jeśli chory nie reaguje na leczenie wosorytydem pomimo otwartych płytek wzrostowych, należy to omówić z kliniką specjalistyczną w celu odpowiedniego postępowania (moc zalecenia: E);
- leczenie należy wstrzymać, jeśli u chorego występuje niskie ciśnienie krwi lub istnieje ryzyko jego wystąpienia, na przykład, gdy spożycie płynów jest zmniejszone podczas ciężkiej choroby współistniejącej i w okresie okołoperacyjnym (wstrzymać do czasu zakończenia rekonwalescencji) (moc zalecenia: R);
- u niemowląt w wieku <28 dni, oprócz pierwszej dawki, druga dawka wosorytydu powinna być również podawana pod nadzorem lekarza w specjalistycznej klinice, a okres obserwacji po podaniu dawki powinien wynosić 4 godziny zarówno dla pierwszej, jak i drugiej dawki (moc zalecenia: E);

- u dzieci i niemowląt w wieku < 24 miesięcy wszystkie wizyty kontrolne (6-miesięczne i roczne) powinny odbywać się w klinice specjalistycznej (moc zalecenia: R).

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text] Co ważniejsze, wydłużanie kończyn nie wpływa na genetyczną przyczynę choroby, tj. nie wpływa na długość pozostałych kości i kostnienie śródchrzęstne w całym ciele pacjenta. Nie łagodzi wpływu na objawy i powikłania u chorych na achondroplazję.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.3. Finansowanie opcji terapeutycznych w Polsce

W odnalezionych wytycznych klinicznych, nie sformułowano żadnych rekomendacji odnoszących się do produktów farmakologicznych zalecanych w leczeniu achondroplazji. W tekście dokumentów jedynie wymieniono 2 produkty lecznicze: wosorytyd oraz hormon wzrostu.

[REDACTED]

Wosorytyd jest jedynym leczeniem farmakologicznym zarejestrowanym w leczeniu achondroplazji w Unii Europejskiej. Nie jest obecnie finansowany w Polsce. [REDACTED] Jednakże zgodnie z najnowszym Komunikatem Ministra Zdrowia z września 2024 r. nie jest on aktualnie dostępny w ramach RDTL dla nowych chorych. Może być jedynie stosowany w ramach kontynuacji leczenia u chorych, którzy rozpoczęli leczenie przed zamieszczeniem wosorytydu na liście [Obwieszczenie MZ 2024, RDTL 2024].

Warto podkreślić, że hormon wzrostu (somatotropina) nie ma zarejestrowanego wskazania do leczenia achondroplazji w Unii Europejskiej i został on wymieniony jedynie przez wytyczne japońskie, gdzie jest zarejestrowany do stosowania [ChPL Omnitrope®, JSPE 2020]. [REDACTED]

U chorych na achondroplazję można rozważyć wykonanie zabiegu wydłużania kończyn, który jest finansowany w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego. Procedura ta (metoda rozciągania z lub bez korykotomii/ostotomii) jest oznaczona kodami ICD-9: 78.323 (kości promieniowa / kość łokciowa) 78.325 (kość udowa/miednica), 78.327 (kość piszczelowa / kość strzałkowa) [Obwieszczenie MZ 2023].

Pozostałe metody terapeutyczne wymieniane w wytycznych klinicznych obejmują leczenie objawowe głównych powikłań wynikających z naturalnego przebiegu choroby. Nie stanowią one opcji terapeutycznych stosowanych w celu leczenia achondroplazji. Nie stanowią zatem przedmiotu niniejszej analizy.

3.7.4. Program lekowy „Leczenie pacjentów z achondroplazją” (ICD-10: Q77.4) ustalony przez Ministra Zdrowia

Obecnie w Polsce nie funkcjonuje program lekowy leczenia chorych z achondroplazją. W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące kwalifikacji chorych oraz monitorowania leczenia zgodnie z Programem lekowym „Leczenie pacjentów z achondroplazją” (ICD-10: Q77.4) ustalonym przez Ministra Zdrowia.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia wosorytydem w ramach Programu Lekowego „Leczenie pacjentów z achondroplazją” (ICD-10: Q77.4) ustalonego przez Ministra Zdrowia, będą mogli zostać włączeni chorzy, spełniający łącznie następujące kryteria:

- 1) wiek 4 miesiące i więcej;
- 2) rozpoznanie achondroplazji potwierdzone odpowiednim badaniem genetycznym;
- 3) niezamknięte nasady kości długich (wiek kostny poniżej 16 lat u dziewcząt albo poniżej 18 lat u chłopców);
- 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL;

- 6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią;
- 7) u osób aktywnych seksualnie stosowanie skutecznej metody antykoncepcji;
- 8) zgoda opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 r.ż. również chorego.

Warto przy tym zaznaczyć, że populacja kwalifikująca się do uzgodnionego programu lekowego odzwierciedla populację z badań klinicznych WOS. W kryteriach wykluczenia badań 111-202, 111-206, 111-301 zawarto informację o dyskwalifikacji chorych w przypadku istnienia dowolnej współistniejącej choroby lub stanu, który w opinii badacza z jakiegokolwiek powodu będzie kolidował z udziałem chorego w badaniu lub z oceną bezpieczeństwa leczenia. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w ChPL VOXZOGO® zawarto informację o braku oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wosorytydu u chorych z niewydolnością nerek lub wątroby. Zgodnie z ChPL VOXZOGO® z badań klinicznych byli także wykluczani chorzy z istotną chorobą kardiologiczną lub naczyniową oraz przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe.

Dodatkowo do Programu lekowego będą kwalifikowani również chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii (pod warunkiem, że w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).

W momencie przystąpienia do Programu lekowego chorzy będą musieli być poddani następującym badaniom:

- 1) potwierdzenie rozpoznania achondroplazji za pomocą odpowiedniego badania genetycznego - w przypadku braku wyniku badania w dokumentacji medycznej;
- 2) ocena wieku kostnego;
- 3) MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego;
- 4) pomiary antropometryczne: masa ciała (wartość liczbowa i SDS), wzrost/długość ciała (wartość liczbowa i SDS), długość tułowia, długość kończyn dolnych i górnych, obwód głowy, rozpiętość ramion i obwód klatki piersiowej (wartości liczbowe i SDS);
- 5) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii (wskaźnik AGV, BMI – z podaniem centyla, WHR, tempo wzrastania (cm/rok));
- 6) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- 7) morfologia krwi z rozmazem;
- 8) oznaczenie stężenia sodu, potasu oraz wapnia w surowicy krwi;

- 9) oznaczenie stężenia glukozy na czczo;
- 10) oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego i fosforanów;
- 11) oznaczenie fosfatazy alkalicznej;
- 12) oznaczenie poziomu wit. D;
- 13) oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub test doustnego obciążenia glukozą – z oceną glikemii i insulinemii;
- 14) oznaczenie stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;
- 15) oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej tyroksyny (FT4)
- 16) konsultacja neurochirurgiczna – opcjonalnie;
- 17) konsultacja ortopedyczna.

Dodatkowo leczenie chorego WOS w ramach uzgodnionego Programu będzie wymagało monitorowania leczenia zgodnie z następującymi badaniami:

- 1) pomiary antropometryczne: masa ciała (wartość liczbowa i SDS), wzrost/długość ciała (wartość liczbowa i SDS), długość tułowia, długość kończyn dolnych i górnych, obwód głowy, rozpiętość ramion i obwód klatki piersiowej (wartości liczbowe i SDS);
- 2) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii (wskaźnik AGV, BMI – z podaniem centyla, WHR, tempo wzrastania (cm/rok));
- 3) oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego i fosforanów;
- 4) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- 5) morfologia krwi z rozmazem;
- 6) oznaczenie stężenia sodu, potasu oraz wapnia w surowicy krwi;
- 7) oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c);
- 8) oznaczenie stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;
- 9) oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wolnej tyroksyny (FT4);
- 10) oznaczenie fosfatazy alkalicznej;
- 11) oznaczenie poziomu wit. D;
- 12) ocena wieku kostnego;
- 13) MRI ośrodkowego układu nerwowego, z oceną otworu wielkiego, tj. pogranicza czaszkowo-kręgowego – do decyzji lekarza prowadzącego;
- 14) konsultacja neurochirurgiczna – opcjonalnie;
- 15) konsultacja ortopedyczna.



Kryteria wyłączenia chorych do uzgodnionego Programu lekowego będą obejmować:

- 1) potwierdzenie braku potencjału dalszego wzrostu definiowanego przez tempo wzrastania $< 1,5$ cm/rok i zamknięcia nasad kości długich (leczenie prowadzi się maksymalnie do osiągnięcia wieku kostnego 16 lat przez dziewczęta albo 18 lat przez chłopców) – stwierdzone przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący;
- 2) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 3) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 4) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 5) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;
- 6) okres ciąży lub karmienia piersią.

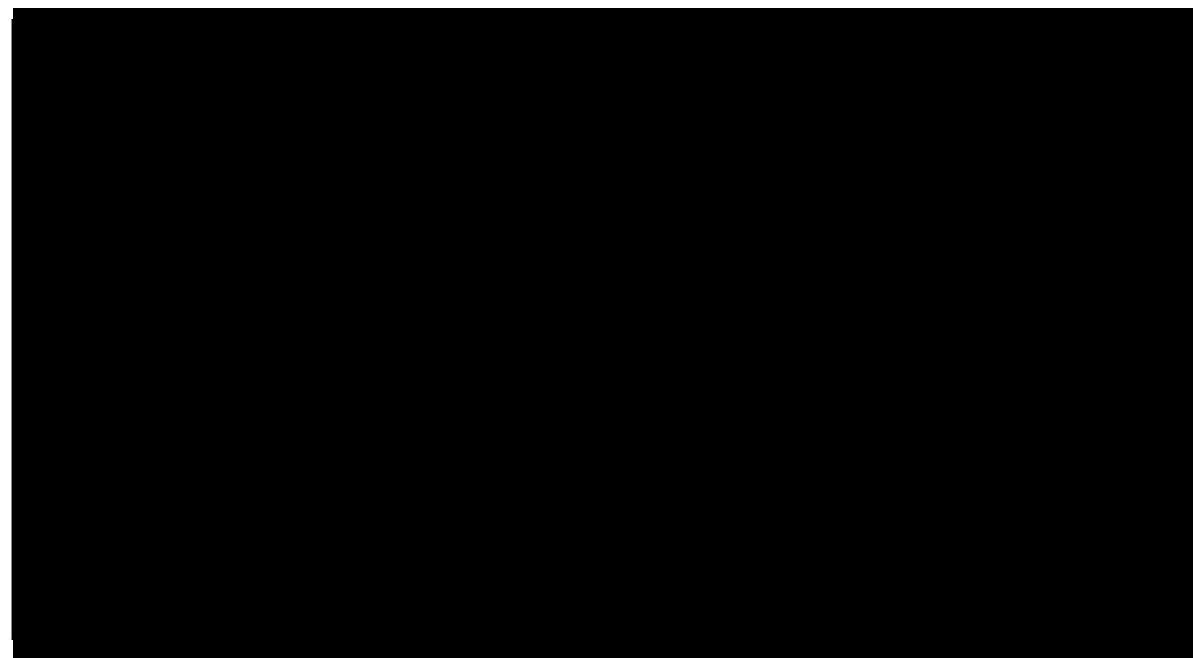
Należy zaznaczyć, że wymienione wyżej kryteria wykluczenia są zgodne z kryteriami wyłączenia chorych z badań klinicznych WOS.

3.7.5. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

Achondroplazja jest rzadką, postępującą, trwającą całe życie chorobą o podłożu genetycznym, objawiającą się nieproporcjonalnie ograniczonym i skrajnie niskim wzrostem. Osoby cierpiące na achondroplazję doświadczają poważnych i wyniszczających objawów i powikłań, które rozwijają się przez całe życie. Ponadto skrajnie niski wzrost u chorych, wraz z dysproporcjonalnie krótkimi kończynami wpływa zarówno na jakość życia, jak i funkcjonowanie osób z achondroplazją w życiu codziennym [Pfeiffer 2021].

Wpływ achondroplazji na jakość życia

Skrajnie niski wzrost, dysproporcje ciała oraz rozwijające się powikłania związane z achondroplazją są powiązane ze znacznym obniżeniem jakości życia. Kliniczne objawy achondroplazji mają negatywny wpływ na jakość życia w wielu różnych aspektach, w tym w obszarach fizycznych, społecznych, emocjonalnych oraz w funkcjonowaniu szkolnym i zawodowym (Rysunek 6) [Witt 2019, Johansen 2007]. Wyniki w zakresie fizycznego aspektu jakości życia chorych na achondroplazję są niższe niż u osób zdrowych dopasowanych pod względem wieku i płci i są szczególnie obniżone u kobiet i osób starszych [Matsushita 2019].



Badania wskazują, że osoby z achondroplazją w wieku 8-28 lat miały istotnie statystycznie niższe wyniki całkowite ($p < 0,001$) w kwestionariuszu oceny jakości życia u niskorosłych młodych ludzi (QoLISSY), a także w podskalach oceniających domeny społeczną ($p = 0,006$) i fizyczną ($p < 0,001$) w porównaniu z osobami o proporcjonalnym niskim wzroście [Hoover-Fong 2021b].

Chorzy na achondroplazję często napotykają trudności w samodzielnym wykonywaniu codziennych czynności życiowych (ADL), w tym chodzenia na dłuższych dystansach,

ubierania się i kąpieli oraz gotowania i prac domowych. Wyzwania te mogą powodować dodatkowe obawy, takie jak trudności z higieną osobistą [Alade 2013, Ireland 2011].

Upośledzone czynności życia codziennego wśród amerykańskich chorych z achondroplazją przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Upośledzone czynności życia codziennego wśród pacjentów z achondroplazją w USA

Aktywność	Dorośli chorzy z achondroplazją zgłaszający utratę zdolności
Samodzielna kąpiel i ubieranie się	10,7%
Niezależne korzystanie z toalety	11,3%
Zakupy	16,4%
Gotowanie, wykonywanie prac domowych	15,7%
Chodzenie	2,6%
Chodzenie po schodach bez pomocy	14,7%
Chodzenie na długich dystansach	33,3%

Źródło: Alade 2013

Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że wczesny początek achondroplazji może przyczyniać się do zjawiska znanego jako "paradoks niepełnosprawności". Wskazuje to, że niepełnosprawne osoby mogą nie doceniać wpływu swojej choroby w porównaniu ze zdrową populacją, ze względu na fakt, że nigdy nie doświadczyli życia bez danej choroby [Albrecht 1999]. W związku z tym **można postulować, że wyniki dotyczące jakości życia mogą być niższe niż te opisane w literaturze.**

Wykazano, że istnieje korelacja między wzrostem a jakością życia (QoL) zarówno w populacjach pediatrycznych, jak i dorosłych z achondroplazją (i innymi dysplazjami szkieletowymi). W tych przypadkach zwiększony wzrost wiąże się z poprawą jakości życia i zdolności do wykonywania czynności ADL. Podobne wyniki zaobserwowano w populacji ogólnej. Wyniki te wskazują, że wzrost ma znaczący wpływ na jakość życia i funkcjonowanie chorych. Poprawa wyników związanych ze wzrostem doprowadziłaby zatem do znaczącej i trwałej poprawy życia chorych z achondroplazją [Maghnie 2023, Christensen 2007, Irving 2021, Jennings 2019].

Europejskie badanie obserwacyjne *LIAISE*, w którym opisano naturalny przebieg choroby z udziałem 186 osób z achondroplazją w różnym wieku, również wskazuje na obecność szeregu ciężkich powikłań występujących w czasie życia chorych. Powikłania te wiążą się

z wysokimi potrzebami medycznymi, a także obniżają jakość życia chorych w porównaniu z osobami bez rozpoznania achondroplazji. Obniżenie jakości życia w populacji pediatrycznej obserwowano w domenach fizycznej oraz radzenia sobie z problemami w skali QoLISSY, a także w ocenie kwestionariusza PedsQL (w szczególności w wyniku ogółem i w dziedzinie fizycznej). Warto podkreślić, że w podgrupie chorych z przeprowadzonym zabiegiem wydłużania kończyn, wyniki kwestionariusza PedsQL również były niższe względem wartości referencyjnych osób zdrowych. W populacji dorosłych chorych, na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L, problemy umiarkowane do bardzo ciężkich związane z bólem i dyskomfortem raportowano u blisko 38% chorych, a związane z mobilnością u około 18% chorych [Maghnie 2023].

Znaczny odsetek (57% chorych z achondroplazją) dorosłych z dysplazją szkieletową ma nierozpoznaną lub niedostatecznie leczoną depresję i lęk. Bariery społeczne stanowią istotny czynnik przyczyniający się do obniżenia jakości życia obserwowanego w achondroplazji. Osoby często napotykały trudności w interakcjach społecznych, w tym w nawiązywaniu i utrzymywaniu przyjaźni oraz angażowaniu się w relacje seksualne. Ponadto istnieje znaczne obciążenie psychologiczne i emocjonalne, a wiele osób doświadcza piętna społecznego w codziennym życiu od najmłodszych lat. Chorzy na achondroplazję często zgłaszają niską samoocenę, depresję, lęk i myśli samobójcze, które mogą być nasilone przez izolację społeczną. Uważa się, że wysoka częstość i nasilenie bólu odczuwanego przez chorych na achondroplazję znacząco przyczynia się do obniżonego dobrostanu emocjonalnego wśród tych osób [Hoover-Fong 2021b, Alade 2013, Witt 2019, Witt 2017, Matsushita 2019, Nishimura 2014].

Co więcej, według danych dla populacji amerykańskiej, **13% dorosłych z achondroplazją zgłosiło problemy z poruszaniem się, a 11% chorych nie było w stanie wykonać podstawowych czynności życia codziennego.** Wielu chorych na achondroplazję napotyka trudności podczas prób pokonywania długich dystansów lub wchodzenia po schodach ze względu na takie czynniki, jak niski wzrost, nieproporcjonalność i inne objawy ortopedyczne związane z achondroplazją, w tym przykurcze stawów, zwężenie kręgosłupa, koślawość nóg i osteoporozę. Może to prowadzić do uzależnienia od pomocy w chodzeniu. Zwiększony ból powoduje dalsze problemy z poruszaniem się, które nasilają się wraz z wiekiem. Chorzy na achondroplazję często nie są w stanie przewyżżyć ograniczeń mobilności fizycznej poprzez korzystanie z innych środków transportu, takich jak prowadzenie samochodu. Badania wskazują, że chorzy mają trudności z łatwym wsiadaniem i wysiadaniem z samochodów oraz

że wymagane są liczne interwencje, aby umożliwić osobom z achondroplazją prowadzenie pojazdów [Hoover-Fong 2021b, Merker 2018, Alade 2013, Fredwall 2020, Matsushita 2019].

Wpływ achondroplazji na jakość życia dzieci obejmuje:

- **funkcjonowanie fizyczne:** trudności w dosięganiu przedmiotów lub wysokich miejsc, chodzenie na duże odległości, udział w zajęciach szkolnych i samodzielną toaletę / higienę kobiecą;
- **obszar emocjonalny:** poczucie odmienności, problemy z pewnością siebie lub poczuciem własnej wartości, trudności z zaakceptowaniem stanu zdrowia, poczucie osamotnienia i depresję;
- **dobrostan społeczny:** trudności w uprawianiu sportu lub zabawach fizycznych, doświadczenie zastraszania, trudności w uczestniczeniu w działaniach społecznych, bycie napiętnowanym przez innych i negatywną ocenę w miejscach publicznych [Pfeiffer 2021].

Warto również wspomnieć o osobach opiekujących się chorymi na achondroplazję. Jakość życia tych osób jest niższa niż w populacji ogólnej [Gollust 2003]. Badania pokazują, że opieka nad osobą z achondroplazją ma wpływ na zdrowie fizyczne, samopoczucie emocjonalne i codzienne życie opiekunów i rodzin [Roizen 1990, Gollust 2003, Hill 2003].

Psychospołeczne obciążenie chorobą

Wśród chorych na achondroplazję istnieje również duże obciążenie psychologiczne i emocjonalne, wiele osób doświadcza stygmatyzacji społecznej w codziennym życiu już od najmłodszych lat [Lorne 2019]. **Chorzy z achondroplazją często zgłaszają niską samoocenę, depresję, lęk oraz wykazują zachowania będące czynnikami ryzyka wystąpienia myśli samobójczych, takie jak izolacja społeczna** [Hunter 1998, Alade 2013, Hecht 2014].

W badaniu z 2020 roku przeprowadzonym w USA wykazano również, że częstość występowania chorób psychicznych wśród osób z achondroplazją jest prawie trzykrotnie wyższa niż w populacji ogólnej (56% vs 19,1%). Ponadto wykazano, że wraz z wiekiem znacznemu ograniczeniu ulega funkcjonowanie chorych. Jest to szczególnie istotne ponieważ nie ma ustalonych wytycznych dotyczących proaktywnego leczenia tej populacji w miarę starzenia się chorych. Dlatego też wielu chorych na achondroplazję i ich opiekunów

zmuszonych jest reagować na bieżąco na pojawiające się problemy ze zdrowiem psychicznym i fizycznym [Yonko 2020].

Fizyczne obciążenie chorobą

Ze względu na skrajnie niski wzrost oraz dysproporcje ciała wpływające na wysokość i zasięg, wykonywanie codziennych czynności samodzielnie, jest wyzwaniem dla osób z achondroplazją w każdym wieku.

Warto w tym miejscu zauważyć, że standardy projektowania urbanistycznego opierają się na 5. percentylu dla wzrostu kobiet. Biorąc pod uwagę, że wzrost dorosłej osoby z achondroplazją jest niższy niż wspomniany 5. percentyl dla wzrostu kobiety, projektowanie zwykłych przestrzeni publicznych i prywatnych nie jest dostosowane do osób z achondroplazją, co z kolei wpływa na ich zdolność do wykonywania codziennych czynności. Zwykłe zadania, takie jak wsiadanie i wysiadanie z transportu publicznego, sięganie do klamek drzwi, sięganie do przycisku windy lub bankomatu oraz robienie zakupów w supermarkecie mogą być trudne dla osób z achondroplazją [Kejane 2015].

Zawodowe i edukacyjne obciążenie chorobą

Dorośli z achondroplazją są rzadziej zatrudniani w porównaniu z osobami o przeciętnym wzroście. Chorzy doświadczają dyskryminacji, a ograniczenia fizyczne wpływają na wybór kariery zawodowej. Chorzy z achondroplazją mogą nie być w stanie obsługiwać pojazdów ani maszyn i są mniej zdolni do wykonywania pracy fizycznej. Praca siedząca może również nasilać ból i mogą być konieczne adaptacje środowiskowe. Obciążenie objawami oznacza, że osoby z achondroplazją mogą musieć brać więcej wolnego czasu od pracy niż osoby zdrowe [Roizen 1990, McGraw 2022].

W badaniu *LIAISE* ponad 40% chorych powyżej 18. roku życia nie posiadało zatrudnienia. Natomiast wśród osób zatrudnionych średni procentowy czas nieobecności w pracy w tygodniu poprzedzającym wypełnienie ankiety wyniósł 5,1%. Średni procentowy wpływ niepełnosprawności na produktywność w pracy wyniósł 15,4% [Maghnie 2023].

Dzieci i młodzież z achondroplazją osiągają niższe wyniki w nauce w porównaniu do zdrowych rówieśników [Nishimura 2017, Roizen 1990]. U osób tych występują zaburzenia uwagi, a niektóre osoby mają trudności z koncentracją z powodu obturacyjnego bezdechu sennego [Hoover-Fong 2021b, Okenfuss 2020]. Częste problemy ze słuchem i mową

związane z achondroplazją mogą wpływać na zdolność dziecka do słuchania i komunikacji w klasie [Chilbule 2016].

Medyczne obciążenie chorobą

W badaniu *LIAISE* 94,6% chorych zgłaszało powikłania medyczne lub chirurgiczne – najczęstszymi powikłaniami związanymi z chorobą były zaburzenia laryngologiczne (z wyłączeniem zapalenia ucha środkowego) – 61,3% oraz wady kręgosłupa i zwężenie otworu wielkiego czaszki (28%). U większości obserwowanych chorych stosowane były różne produkty farmaceutyczne, w tym najczęściej leki przeciwbólowe (1/3 chorych), ogólnoustrojowe leki antybakteryjne (37,1% chorych) oraz leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne (28,5% chorych) [Maghnie 2023].

Zwraca się uwagę na obciążenie chirurgiczne chorych na achondroplazję. Szacuje się, że jest ono około 10-krotnie wyższe względem osób o prawidłowym wzroście. Natomiast średnia długość pobytu szpitalnego wynosi około 4,1 dnia u osób chorych na achondroplazję względem 2,3 dni u osób o prawidłowym wzroście [Pimenta 2021]. Większość dzieci chorych na achondroplazję odbywa wizyty u 3-6 specjalistów w czasie 2 lat [Baratela 2021]. W badaniu *LIAISE* średnia długość pobytu w szpitalu chorych wynosiła nawet 6,7 dnia [Maghnie 2023]. Co więcej, średni koszt przyjęcia chorego z achondroplazją do szpitala jest prawie 3-krotnie wyższy w porównaniu z populacją ogółem [Broder 2022].

U około 70-80% chorych na achondroplazję wykonano co najmniej 1 operację chirurgiczną związaną z rozpoznaniem [Hoover-Fong 2021a, Maghnie 2023]. Najczęściej wykonywanymi zabiegami były: zabiegi w uchu środkowym, wycięcie migdałków oraz zabieg dekompresji kanału kręgowego [Maghnie 2023].

Istnieje również alarmująca liczba zgłoszonych "przypadkowych zgonów", które nie zostały zdefiniowane wśród chorych z achondroplazją. Potencjalne przyczyny tych zgonów mogą obejmować słabą widoczność niskiego wzrostu pieszego przez kierowcę, źle dopasowane pasy bezpieczeństwa dla niskiego wzrostu kierowców z dezaktywowanymi samochodowymi poduszkami powietrznymi oraz wypadki / upadki powodujące uszkodzenie rdzenia kręgowego z powodu jego zwężenia [Hoover-Fong 2021b].

Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Obecnie brak jest w Polsce dostępności do terapii farmakologicznych skierowanych na mechanizm choroby, którego podłożem jest upośledzone kostnienie śródchrzęstne. Standardem opieki chorych jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które koncentruje się na łagodzeniu objawów i chorób współistniejących. W omawianej populacji docelowej BSC obejmuje wiele inwazyjnych procedur chirurgicznych, a także terapii behawioralnych i środowiskowych. Chorzy wymagają ścisłego monitorowania, szczególnie w dzieciństwie [Pauli 2019].

Podkreśla się, że strategie postępowania u osób chorych na achondroplazję są określane przez personel medycznych oraz opiekunów osób chorych, jako niewystarczające [Shediac 2022].

Jak wspomniano w rozdziale 3.7.3, wosorytyd nie jest aktualnie dostępny w ramach RDTL dla nowo-zdiagnozowanych chorych. Może być jedynie stosowany w ramach kontynuacji leczenia u chorych, którzy rozpoczęli leczenie przed zamieszczeniem wosorytydu na liście.

Jedyną dostępną formą leczenia chorych na achondroplazję w Polsce jest zabieg wydłużania kości (metoda rozciągania z lub bez koryktomii/ostotomii). Jest ona finansowana w ramach świadczeń gwarantowanych, jednakże nie jest to metoda dostępna dla wszystkich chorych [Obwieszczenie MZ 2023].

Wytyczne kliniczne wskazują, że zastosowanie tego zabiegu u chorych należy traktować z ostrożnością. Brak jest również zgodności co do wieku chorych, w którym zabieg ten powinien być wykonany [ICS 2022, Llerena 2022, AAP 2020]. Autorzy wytycznych sugerują wiek 6-8 lat, natomiast eksperci kliniczni z Japonii uznają 12 lat jako minimalny wiek rekomendowany do wykonania tego zabiegu [JSPE 2020].

Należy również zaznaczyć, że zabieg wydłużania kończyn związany jest z wystąpieniem szeregu powikłań (ryzyko wystąpienia powikłań jest wysokie i może dotyczyć nawet 100% chorych). Dodatkowo, chorzy poddani zabiegowi wydłużania kończyn mają obniżoną jakość życia związaną ze zdrowiem z powodu odczuwanego bólu oraz długiego czasu rekonwalescencji. Chorzy, którzy zdecydują się na przeprowadzenie zabiegu, muszą również być gotowi na konieczność poddania się wielu inwazyjnym operacjom [Hosny 2020, Chilbule 2016, Kubota 2020, Hoover-Fong 2020, Batibay 2020].

Achondroplazja wpływa na wzrost chorych przez całe ich życie. Największa szybkość wzrostu u zdrowych dzieci występuje w wieku wczesnodziecięcym. Zwraca się zatem uwagę, na potrzebę wdrożenia skutecznego leczenia tak szybko jak jest to możliwe. Wczesne rozpoczęcie skutecznego leczenia może zmaksymalizować korzyści kliniczne [EPAR 2023].

Ponadto badanie Delphi wykazało, że achondroplazja wiąże się z obniżeniem jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) chorych w porównaniu z populacją ogólną. Zarówno niski wzrost, jak i dysplazja szkieletowa mają negatywny wpływ na zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności życiowych, ograniczając tym samym ich potencjał do samodzielnego funkcjonowania w dorosłym życiu. U osób z achondroplazją ograniczenia w funkcjonowaniu fizycznym i obniżona HRQoL są, przynajmniej częściowo, przypisywane nieproporcjonalnie niskiemu wzrostowi. W badaniu Delphi, 73% ekspertów zgodziło się, że ostateczny wzrost poniżej 140 cm może mieć niezależny negatywny wpływ na fizyczne aspekty HRQoL. Oprócz nieproporcjonalnie niskiego wzrostu, który jest cechą definiującą achondroplazję, powikłania medyczne również mogą wpływać na HRQoL osób z tym schorzeniem. Eksperci wskazują, że powikłania mogą wymagać częstych zabiegów chirurgicznych, w tym zabiegów ucha, nosa i gardła (głównie u dzieci) oraz zabiegów ortopedycznych. Mogą również prowadzić do przewlekłego bólu, ograniczonego uczestnictwa w pracy (np. z powodu objawowego zwężenia kręgosłupa u dorosłych), a w niektórych przypadkach do skrócenia oczekiwanej długości życia. Opierając się na swoim doświadczeniu, wszyscy eksperci kliniczni zgodzili się, że zwiększona częstość operacji ma również znaczący negatywny krótkoterminowy wpływ na HRQoL u tych osób. Co więcej, większość ekspertów uważa również, że powikłania mogą nadal mieć znaczący wpływ na HRQoL i zasoby opieki zdrowotnej, nawet w przypadku braku interwencji chirurgicznej [Savarirayan 2022b].

Co istotne, w leczeniu achondroplazji nie mają zastosowania hormony wzrostu. Leki te nie wpływają na podstawową przyczynę achondroplazji i są zatwierdzone do stosowania jedynie w Japonii. Ich stosowanie nie jest uzasadnione, gdyż u chorych z achondroplazją, stężenie hormonów wzrostu w surowicy zawiera się w zakresie normy, a ich wpływ na szybkość wzrostu jest niewielki [Green 1985, Savarirayan 2022, Hertel 2005, Miccoli 2016].

Biorąc pod uwagę powyższe, uznano, że istnieje kluczowa niezaspokojona potrzeba lecznicza finansowania terapii ukierunkowanej na przyczynę achondroplazji u jak najmłodszych chorych. Biorąc pod uwagę ograniczone okno wzrostu w dzieciństwie i szczególnie szybką akumulację deficytów wzrostu u dzieci z achondroplazją w pierwszych latach życia, konieczne jest rozpoczęcie leczenia na jak

najwcześniejszym etapie. Oczekuje się, że poprzez przywrócenie prawidłowego rozwoju śródchrzęstnego kości, a zatem zwiększenie tempa wzrostu, wosorytyd poprawi jakość życia i niezależne funkcjonowanie chorych, jednocześnie zmniejszając częstość występowania i nasilenie występowania powikłań przez całe życie.

Działanie wosorytydu zostało ukierunkowane na przeciwdziałanie wpływowi defektu genetycznego w genie *FGFR3* w celu zwiększenia wzrostu i zmniejszenia powikłań wynikających z długotrwałego leczenia achondroplazji. Oczekuje się, że jako pierwsza terapia modyfikująca przebieg choroby, wosorytyd będzie stanowił krok naprzód w leczeniu chorych z achondroplazją [Savarirayan 2021].



Dodatkowo należy zaznaczyć, że produkt leczniczy VOXZOGO® podawany jest w postaci iniekcji podskórnych raz dziennie, co umożliwi przyjmowanie leku w domu i stanowi dla chorych wygodną drogę podania leku [ChPL VOXZOGO®].

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą u chorych na achondroplazję jest produkt leczniczy VOXZOGO®, w związku ze swoim unikalnym mechanizmem działania. Wosorytyd ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów poprzez hamowanie stale aktywowanego szlaku kinaz, spowodowanego zmutowanym w tej chorobie genem *FGFR3*.

4. Interwencja – wosorytyd

Produkt leczniczy VOXZOGO® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 26 sierpnia 2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BioMarin International Limited. Produkt leczniczy VOXZOGO® dostępny jest w postaci białego do żółtego proszku i przezroczystego, bezbarwnego rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [ChPL VOXZOGO®].

Produkt leczniczy VOXZOGO® otrzymał status leku sierocego od Komisji Europejskiej w dniu 24 stycznia 2013 r. (EU/3/12/1094) dla zmodyfikowanego rekombinowanego ludzkiego peptydu natriuretycznego typu C w leczeniu achondroplazji. Prawa podmiotu odpowiedzialnego zostały przeniesione na BioMarin International Limited w lutym 2019 roku [EMA 2021, EMA 2024].

Ponadto lek VOXZOGO® oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie, a osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 3.
Charakterystyka produktu leczniczego VOXZOGO®

Kod ATC³	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; Kod ATC: M05BX07.
Działanie leku	Wosorytyd to zmodyfikowany peptyd natriuretyczny typu C (CNP). U chorych z achondroplazją, wewnątrzchrząstkowy wzrost kości jest regulowany negatywnie z powodu mutacji nabycia funkcji receptora 3 czynnika wzrostu fibroblastów (<i>FGFR3</i>). Wiązanie wosorytydu do receptora typu B peptydów natriuretycznych (NPR-B) antagonizuje przekazywanie dalej sygnałów <i>FGFR3</i> , hamując regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym kinazy 1 i 2 szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MAPK) na poziomie specyficznej kinazy serynowo-treoninowej RAF-1. W wyniku tego wosorytyd, podobnie jak CNP, działa jako regulator pozytywny wewnątrzchrząstkowego wzrostu kości, ponieważ ułatwia proliferację i różnicowanie chondrocytów.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy VOXZOGO® jest wskazany do leczenia achondroplazji u chorych w wieku 4 miesięcy lub starszych, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt leczniczy VOXZOGO® jest podawany jako codzienny podskórny zastrzyk. Objętość podawanego wosorytydu w zalecanej dawce zależy od masy ciała chorego (wynosi w przybliżeniu 15-30 µg/kg mc., gdzie większa dawka jest podawana najmniejszym dzieciom). Dawkę można podać przy użyciu strzykawek skalowanych w ml lub strzykawek skalowanych w jednostkach (U). Pomiary w przypadku strzykawek skalowanych w jednostkach (U) są równoważne ml w następujący sposób: 0,1 ml = 10 jednostek. Z powodów praktycznych oraz w celu uwzględniania zmian farmakokinetycznych związanych z masą ciała zaleca się dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Objętość pojedynczej dawki według masy ciała w ml i jednostkach [U]

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzyknięcia) 0,5 ml stężenie: 0,8 mg/ml	Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzyknięcia) 0,7 ml stężenie: 0,8 mg/ml	Wosorytyd 1,2 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzyknięcia) 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml
Dobowa objętość wstrzyknięcia				
4	0,12	0,15 ml/ 15 U		
5	0,16	0,20 ml/ 20 U		
6-7	0,20	0,25 ml/ 25 U		
8-11	0,24	0,30 ml/ 30 U		
12-16	0,28		0,35 ml/ 35 U	
17-21	0,32		0,40 ml/ 40 U	
22-32	0,40		0,50 ml/ 50 U	
33-43	0,50			0,25 ml/ 25 U
44-59	0,60			0,30 ml/ 30 U
60-89	0,70			0,35 ml/ 35 U
≥90	0,80			0,40 ml/ 40 U

Czas trwania leczenia

Leczenia tym produktem leczniczym należy zaprzestać po potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu < 1,5 cm/rok i zamknięcie nasad kości długich.

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki wosorytydu można ją podać w czasie 12 godzin. Jeżeli od pierwotnego terminu podania dawki minęło ponad 12 godzin, pominiętej dawki nie należy podawać. Chorym/opiekunom należy zalecić kontynuowanie podawania następnej zaplanowanej dawki kolejnego dnia.

Sposób podawania

Produkt leczniczy VOXZOGO® jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego podania podskórnego. Ten produkt leczniczy musi być podany w czasie 3 godzin od rekonstrukcji.

Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana

Stosowana w ramach Programu lekowego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie za pomocą wosorytydu powinno być rozpoczęte i kierowane przez lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do leczenia zaburzeń wzrostu lub dysplazji kości.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Przed wstrzyknięciem członek fachowego personelu medycznego powinien: przeszkolić opiekunów w zakresie przygotowywania i podskórnego wstrzykiwania tego produktu leczniczego, przeszkolić opiekunów i chorych w zakresie rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych obniżonego ciśnienia tętniczego krwi; poinformować opiekunów i chorych, co robić w razie objawowego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.</p> <p>Chorych i opiekunów należy poinstruować, aby zmieniali miejsca podania wstrzyknięć podskórnych. Zalecane miejsca wstrzyknięć na ciele obejmują stronę przednią w środkowej części uda, podbrzusze, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka, górną część pośladków lub tylną część ramion. To samo miejsce wstrzyknięć nie powinno być stosowane przez dwa kolejne dni. Produktu leczniczego VOXZOGO® nie należy wstrzykiwać do miejsc, które są zaczerwienione, obrzęknięte lub tkliwe. Chorzy w momencie wstrzyknięcia powinni być dobrze nawodnieni. Zaleca się, aby chorzy zjedli lekką przekąskę i wypili odpowiednią ilość płynu (np. wody, mleka, soku itp.) około 30 minut przed wstrzyknięciem. Ograniczy to występujące objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (zawroty głowy, zmęczenie i (lub) nudności). W miarę możliwości niniejszy produkt leczniczy powinien być wstrzykiwany każdego dnia w przybliżeniu o tej samej porze.</p>
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Chorych należy monitorować i oceniać regularnie co 3-6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego. Dawkę należy dostosować odpowiednio do masy ciała chorego.
Działania niepożądane	<p>Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi z częstością występowania „bardzo często” (1/10) są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedociśnienie tętnicze (ICD-10: I95); • wymioty (ICD-10: R11); • reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T80); • podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej (R74.8).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Brak.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL VOXZOGO® i Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania wosorytydu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁴ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;

⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- HAS⁵ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Łącznie odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje wydane przez HAS i PBAC oraz 2 dokumenty opiniujące wosorytyd wydane przez G-BA [HAS 2021, G-BA 2024, G-BA 2024a, PBAC 2022].

Wszystkie dokumenty wskazują, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w leczeniu achondroplazji, w przypadku której do tej pory jedynym dostępnym leczeniem było leczenie objawowe. Stosunek korzyści klinicznych względem bezpieczeństwa produktu leczniczego VOXZOGO® uznano za wysoki.

Odnaleziono również informację na stronie NICE 2024 o rozpoczęciu procesu decyzyjnego dotyczącego wosorytydu w terapii dzieci chorych na achondroplazję [NICE 2024].

W odpowiedzi na prośbę zawartą w Piśmie WS.423.4.2024.ZZK.EW.2 z dnia 25 października 2024 r., opis rekomendacji zaktualizowano o dokument NCPE 2023.

W 2023 roku NCPE wydało negatywną rekomendację dotyczącą finansowania WOS u chorych z achondroplazją w wieku ≥ 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Mimo udowodnionej skuteczności WOS w poprawie wzrostu chorych nie została wykazana efektywność kosztowa ocenianej interwencji. Jednocześnie w dokumencie zawarto

⁵ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodawanego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

informację, że wydaną rekomendację należy rozważać mając również na uwadze kryteria określone w ustawie *Pricing and Supply of Medical Goods*⁶ z 2013 r.

⁶ <https://www.irishstatutebook.ie/eli/2013/act/14>

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2021	Pozytywna	Chorzy na achondroplazję w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniami genetycznymi.	<p>Achondroplazja jest poważną chorobą rzadką, z częstymi oraz różnorodnymi powikłaniami (m.in. funkcjonalnymi, oddechowymi, neurologicznymi oraz psychologicznymi).</p> <p>Stosunek korzyści klinicznych (skuteczność) względem bezpieczeństwa produktu leczniczego VOXZOGO® uznano za wysoki.</p> <p>Wosorytyd powinien być stosowany w ramach I linii leczenia, biorąc pod uwagę brak dostępnych alternatywnych form terapii achondroplazji.</p> <p>Komisja HAS rekomenduje finansowanie wosorytydu na poziomie 65%.</p> <p>Na podstawie randomizowanego badania klinicznego wykazano istotną statystycznie oraz klinicznie wyższość wosorytydu względem placebo – roczna szybkość wzrostu wyniosła 1,57 cm/rok w grupie badanej.</p> <p>Uznano, że istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w leczeniu achondroplazji, w przypadku której do tej pory jedynym leczeniem było leczenie objawowe.</p> <p>Decyzję podjęto pomimo niewielkich dowodów klinicznych.*</p> <p>Komisja HAS uważa, że wosorytyd zapewnia umiarkowaną korzyść kliniczną (CAV III) w ścieżce terapeutycznej populacji chorych na achondroplazję, w porównaniu z dotychczasowym postępowaniem medycznym u osób w wieku 2 lat i starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte.</p>
G-BA 2024	Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Chorzy na achondroplazję w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniami genetycznymi.	<p>Stwierdzono niewymierne dodatkowe korzyści ze stosowania wosorytydu względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) u osób z achondroplazją.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują na istotny wpływ leczenia wosorytydem w ocenie szybkości wzrostu u chorych w porównaniu z BSC. Nie wykazano istotnych różnic między grupami w ocenie jakości życia. Profil bezpieczeństwa uznano za porównywalny.</p> <p>Populację docelową oszacowano na około 330-460 chorych rocznie, kwalifikujących się do leczenia wosorytydem.</p> <p>Podkreślono, że leczenie wosorytydem powinno być rozpoczęte i monitorowane przez doświadczonych lekarzy.</p> <p>Podsumowując, wosorytyd wykazuje istotne korzyści kliniczne w zakresie zwiększenia szybkości wzrostu u dzieci z achondroplazją, nie wpływając na śmiertelność oraz ogólną</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			jakość życia. Jednakże terapia ta generuje wysokie koszty i wymaga ścisłego wdrażania oraz monitorowania przez specjalistów.
G-BA 2024a	Pozytywna ocena z niewymierną dodatkową korzyścią	Chorzy na achondroplazję w wieku od ≥ 4 miesięcy do < 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie musi być potwierdzone badaniami genetycznymi.	<p>Agencja G-BA opublikowała ocenę korzyści nowego wskazania terapeutycznego dla wosorytydu. Wskazanie terapeutyczne oceniane w dokumencie obejmuje leczenie achondroplazji u dzieci w wieku od ≥ 4 miesięcy do < 2 lat, u których nasady kości długich nie są jeszcze zamknięte. G-BA określiła BSC jako odpowiednią terapię porównawczą.</p> <p>W kategoriach punktów końcowych dotyczących zachorowalności i działań niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między dwoma ramionami leczenia. Podsumowując, na podstawie wyników badania 111-206 u dzieci w wieku od 4 miesięcy do < 2 lat nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między wosorytydem a BSC.</p> <p>W ogólnej ocenie, G-BA biorąc pod uwagę wyniki chorych w wieku ≥ 2 lat wskazała na niewymierną dodatkową korzyść z leczenia wosorytydem dzieci w wieku od 4 miesięcy do < 2 lat z achondroplazją w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą BSC.</p>
PBAC 2022	Pozytywny**	Pacjenci z achondroplazją, u których nasady kości długich nie są zamknięte.	<p>PBAC zalecił umieszczenie wosorytydu na wykazie leków refundowanych w leczeniu chorych z achondroplazją, u których nasady kości długich nie są zamknięte. PBAC był przekonany, że w przypadku niektórych chorych wosorytyd zapewnia znaczną poprawę skuteczności w porównaniu z BSC. PBAC potwierdził, że w ramach publicznej opieki zdrowotnej nie są dostępne terapie przeznaczone specjalnie dla tego schorzenia i uznał, że dostęp do wosorytydu zapewnia wysoką dodatkową wartość terapeutyczną.</p> <p>PBAC przypomniał o wkładzie osób indywidualnych i pracowników służby zdrowia, podkreślając wpływ zwiększenia wzrostu na dostęp do środowiska, poprawę funkcjonalności i zwiększenie tolerancji na wysiłek fizyczny, a także możliwości zmniejszenia bólu i powikłań medycznych. PBAC potwierdził swoją opinię, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na skuteczne metody leczenia achondroplazji.</p> <p>PBAC przypomniał, że w lipcu 2022 r. uznał, że na podstawie lepszych wyników dotyczących wzrostu, twierdzenie o wyższej skuteczności porównawczej było uzasadnione u dzieci w wieku od 5 do < 18 lat i niepewne, ale prawdopodobnie uzasadnione u dzieci w wieku poniżej 5 lat. PBAC przypomniał również, że dodatkowe dane z badania 111-206 dla dzieci w wieku od 0 do < 5 lat wskazujące na potencjalny pozytywny wpływ wosorytydu poza wzrostem liniowym zostały przedstawione w ponownym przedłożeniu z września 2022 r. i raporcie z badania klinicznego 111-206.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>W szczególności PBAC uznał, że w okolicznościach, w których wydał zalecenie dotyczące wosorytydu:</p> <ul style="list-style-type: none"> oczekuje się, że leczenie zapewni znaczną i klinicznie istotną poprawę skuteczności w porównaniu z placebo, na podstawie AGV i Z-score wzrostu obserwowanych w badaniu 111-301; oczekuje się, że leczenie zaspokoi wysoką i pilną niezaspokojoną potrzebę kliniczną w proponowanej populacji; w interesie publicznym byłoby, aby kolejny wniosek cenowy był rozpatrywany w ramach ścieżki cenowej A na podstawie wcześniejszych ustaleń. <p>PBAC zauważył, że to zgłoszenie nie kwalifikuje się do niezależnego przeglądu, ponieważ otrzymało pozytywną rekomendację.</p>
NCPE 2023	Negatywna	Chorzy z achondroplazją w wieku ≥ 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte	<p>Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących wyników klinicznych, bardzo wysoki koszt oraz znaczący wpływ na budżet, a także brak wykazania efektywności kosztowej, NCPE zaleca brak refundacji wosorytydu. Jednocześnie zaznaczono, że zalecenie to należy rozważyć, mając również na uwadze kryteria określone w ustawie <i>Pricing and Supply of Medical Goods</i> z 2013 r.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa WOS została opracowana m.in. w oparciu o badania III i II fazy – 111-301, 111-302 oraz 111-202, 111-206 i 111-209. Dodatkowo uwzględniono również dane z naturalnego przebiegu choroby, w celu porównania różnic we wzroście chorych leczonych WOS i chorych nieleczonych. Na podstawie badań wykazano, że WOS skutecznie poprawia wzrost chorych oraz że efekt terapeutyczny utrzymuje się przy długotrwałym stosowaniu. Nie udowodniono jednak, aby WOS zmniejszał liczbę powikłań związanych z achondroplazją oraz wpływał na wydłużenie życia chorych.</p> <p>Negatywna rekomendacja została wydana głównie ze względu na brak efektywności kosztowej WOS.</p>

*Rekomendacja HAS została wydana w 2021 roku, na podstawie danych ówczynie dostępnych

**Załącznik do dokumentu z września 2022 r. Na posiedzeniu PBAC w lipcu 2022 r. nie zalecono stosowania wosorytydu. W tym czasie PBAC uznał, że nierozstrzygnięte kwestie można rozwiązać po ponownym przedłożeniu wniosku

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁷ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania wosorytydu w analizowanym wskazaniu. Wosorytyd nie był dotychczas rozpatrywany przez AOTMiT w ramach Zlecenia refundacyjnego. Jednakże na stronie AOTMiT odnaleziono własne opracowanie analityczne Agencji będące częścią oceny technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, do której Rada Przejrzystości AOTMiT zaliczyła produkt leczniczy VOXZOGO® [AOTMiT 2022].

Przedmiotem opracowania Agencji był wosorytyd stosowany w leczeniu achondroplazji u osób w wieku 2 lat i starszych, których nasady kości długich nie są zamknięte (rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego). W ww. dokumencie zwrócono uwagę na brak dostępnych terapii lekowych, skutecznych w leczeniu achondroplazji. Jako jedyną opcję terapeutyczną Agencja wskazała procedurę wydłużania kości długich (realizowanych w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego). Agencja oszacowała wielkość populacji docelowej na 220 osób [AOTMiT 2022].

Dowody naukowe oceniane przez Agencję pochodziły z 1 badania rejestracyjnego dla wosorytydu o krótkim okresie obserwacji i niewystarczających danych dotyczących jakości życia. Jako ograniczenie wskazano również brak danych dla populacji chorych w wieku 2-5 lat [AOTMiT 2022].

W związku z ograniczeniami dowodów klinicznych analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla wosorytydu. Wskazano że szacowany koszt rocznej terapii przekraczałby wysokość odpowiedniego progu kosztowego [AOTMiT 2022].

⁷ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wosorytyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych na achondroplazję w wieku 4 miesięcy i starszych, u których nasady kości długich nie są zamknięte.

Obecnie w Polsce nie jest dostępna żadna terapia pozwalająca wyleczyć chorego, ani też żadna inna terapia farmakologiczna o działaniu przyczynowym, skierowanym na mechanizm biologiczny choroby jaką jest achondroplazja.

Ewentualnymi terapiami wspomnianymi przez zagraniczne wytyczne kliniczne oraz ekspertów klinicznych są: hormon wzrostu (somatotropina) oraz metoda wydłużania kości.

Jak wspomniano w rozdziale 3.7.3, hormon wzrostu nie jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia achondroplazji, jak również nie jest finansowany w populacji docelowej. Jest on formą leczenia stosowaną wyłącznie w Japonii. Co więcej, nie wykazano istotnej skuteczności stosowania hormonu wzrostu u chorych na achondroplazję [Hoover-Fong 2021a].

Hormon wzrostu nie stanowi zatem potencjalnego komparatora dla wosorytydu.

Metoda wydłużania kości, jest jedyną metodą w Polsce wpływającą na zmianę wysokości chorych (długości kości długich). Jest ona finansowana z budżetu płatnika publicznego,

jednakże jest ona obciążona szeregiem ograniczeń. Zabieg ten jest mechanicznym rozciąganiem kości przy użyciu zewnętrznego stabilizatora. Z uwagi na koszty zabiegu, najczęściej wykonywany jest zabieg metodą Ilizarova [GUMed 2023].

Zabieg wydłużania kości zwiększa długość kończyn u chorych, jednakże uznaje się go za kontrowersyjny w populacji chorych na achondroplazję. Metoda wydłużania kości jest jedyną metodą w Polsce, która wpływa na zmianę wzrostu chorych (długość kości długich), jednak nie jest to odpowiedni komparator dla wosorytydu. Metoda wydłużania kończyn nie ma wpływu na genetyczną przyczynę choroby, tj. nie wpływa na wzrost pozostałych kości i kostnienia śródchrzęstnego w całym ciele chorego. Nie redukuje także wpływu na powszechnie występujące w tej populacji powikłania np. związane z deformacjami kręgosłupa, czy stenozą otworu wielkiego czaszki. Wydłużanie kości długich, np. metodą Ilizarova, nie stanowi zatem odpowiedniego komparatora dla wosorytydu. Co więcej, warto zauważyć, że pomimo finansowania ze środków publicznych, zabieg obciążony jest szeregiem ograniczeń i powikłań, które znacząco obniżają jakość życia chorego. Potwierdza to nieprzydatność wydłużania kończyn jako właściwego komparatora dla wosorytydu.

Procedura wydłużania kości wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań (nawet do 100% chorych) oraz silnym bólem. W czasie trwania wydłużania kości obserwuje się występowanie zakażeń oraz złamań/deformacji kości, a także wiąże się on z wysokim poziomem stresu dla chorych. Decyzja o podjęciu takiego zabiegu wymaga w szczególności przedyskutowania jej z psychologiem oraz lekarzem, a konieczność podjęcia decyzji o zabiegu w wieku dziecięcym uniemożliwia dokonania świadomej zgody przez chorego [Hosny 2020, AAP 2020]. Warto również zaznaczyć, że zabieg ten działa miejscowo i w przypadku zbyt wolnego wydłużania wszystkich kości długich, co ma miejsce w achondroplazji, powinien być wykonany zarówno na kościach długich nóg, jak i ramion, co wiąże się z kilkoma zabiegami operacyjnymi. Co więcej zabieg jest czasochłonny (średni wzrost kości wynosi 1 mm/dzień). Retrospektywne badanie *Verdoni 2023* wykazało, że wydłużenie kości piszczeli wyniosło 7,9 cm, a kości udowej 6,9 cm podczas 42-43-tygodniowego okresu leczenia [Verdoni 2023]. Rekonwalescencja po zabiegu również jest długotrwała [AAP 2020, JSPE 2020].

Pozostałe zabiegi oraz leki stosowane u chorych na achondroplazję, są wyłącznie stosowane w ramach BSC. Ma ono na celu łagodzenie objawów i chorób współistniejących. BSC obejmuje

wiele inwazyjnych procedur chirurgicznych. Dodatkowo w ramach BSC wymienia się wsparcie fizjoterapeutyczne, logopedyczne i psychologiczne. Ścisłe monitorowanie chorych jest konieczne u wszystkich chorych.

Na podstawie informacji przedstawionych powyżej stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla wosorytydu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną jest BSC, rozumiane jako brak leczenia prozrostowego dedykowanego achondroplazji.

5.1. Komparator – BSC

Jako zdefiniowany komparator dla wosorytydu przyjęto BSC, rozumiane jako brak leczenia prozrostowego dedykowanego achondroplazji. U chorych na achondroplazję powszechnie stosowane są różnorodne formy terapii objawowej, określane jako BSC. Poniższy opis został opracowany w oparciu o międzynarodowe wytyczne kliniczne [redacted] (rozdział 3.7.1 oraz 3.7.2).

Postępowanie objawowe jest wielodyscyplinarne i trwa całe życie. Obejmuje zarówno postępowanie kliniczne, fizjoterapeutyczne, jak i psychologiczne. Terapie różnią się w zależności od wieku chorego i etapu rozwojowego. Co oznacza, że jest ono różnorodne i trudne do jednoznacznego zdefiniowania.

Najważniejszym aspektem wsparcia u najmłodszych chorych, zaraz po rozpoznaniu, jest jak najszybsze skierowanie ich do odpowiedniej placówki referencyjnej. Jest to ważne, ponieważ śmiertelność w populacji chorych z achondroplazją jest wysoka w porównaniu z dziećmi o przeciętnym wzroście i wynosi od 4,0 do 7,8% w czasie pierwszych 2 lat życia. Ryzyko nagłego zgonu u dzieci w wieku poniżej 5 lat z achondroplazją jest prawie 50 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Ponadto konieczne jest rozpoczęcie leczenia na jak najwcześniejszym etapie, biorąc pod uwagę ograniczony okres wzrostu w dzieciństwie i szczególnie szybkie narastanie deficytów wzrostu u dzieci z achondroplazją w pierwszych latach życia. Również ryzyko powikłań u chorych w tym wieku jest wysokie i obejmuje zaburzenia oddychania w czasie snu, stenozę kanału wielkiego czaszki oraz opóźnienie w rozwoju.

U niemowląt ważne jest regularne monitorowanie chorych co 2-4 tygodnie, a następnie co 3-6 miesięcy oraz przeprowadzanie szczegółowych pomiarów fizykalnych. Istotne jest również monitorowanie rozwoju motoryki małej i dużej.

U dzieci szczególnie ważne jest także monitorowanie oddechu w czasie snu. Badania snu wykonuje się gdy problemy z oddychaniem są stwierdzone lub podejrzane. Bezdech senny może być powikłaniem kompresji szyjno-rdzeniowej. Stwierdzenie kompresji otworu wielkiego czaszki wraz z objawami ucisku szyjno-rdzeniowego w jakimkolwiek wieku chorego wymaga przeprowadzenia chirurgicznego zabiegu dekompresji.

U starszych dzieci konieczne jest przeprowadzanie corocznych ocen audiologicznych. W uzasadnionych przypadkach opóźnień rozwoju mowy dziecko kierowane jest na terapię logopedyczną.

W przypadku stwierdzenia różnego rodzaju nieprawidłowości fizycznych, związanych z samoopieką czy logopedycznych, chorego należy skierować do neurochirurga, terapeuty zajęciowego, fizjoterapeuty lub logopedy. Wśród operacji chirurgicznych przeprowadzanych u chorych najczęściej wymienia się dekompresję stenozy kanału wielkiego czaszki, usunięcie migdałków, leczenie wodogłowia oraz inne operacje laryngologiczne. U ponad 80% chorych stosowana jest korekta ortodontyczna mająca na celu leczenie ciężkich wad zgryzu i twarzoczaszki utrudniających oddychanie lub jedzenie.

Rozwój samoopieki powinien być wspierany poprzez fizjoterapię i terapię zajęciową.

[REDACTED]

U chorych na achondroplazję istnieje wyraźne zapotrzebowanie na odpowiedni sprzęt adaptacyjny. Ma to istotny wpływ na maksymalizację niezależności. Wymienia się tu np. adaptację samochodów czy przestrzeni w gospodarstwie domowym.

Istotne u chorych jest także wsparcie psychologiczne. Ma to związek z powszechnością występowania depresji, obniżenia nastroju oraz jakości życia, a także z doświadczanymi dolegliwościami bólowymi u chorych z rozpoznaniem achondroplazji.

[REDACTED]



6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Achondroplazja prowadzi do wielu powikłań w zakresie funkcjonowania chorych na różnych etapach życia. Typowe powikłania są bezpośrednio związane z nieprawidłowym rozmiarem i kształtem kości lub są ich wtórnymi objawami spowodowanymi wpływem upośledzonego kostnienia śródchrzęstnego na różne układy organizmu [Okenfuss 2020]. Istotne jest zatem postępowanie mające na celu przywrócenie wzrostu, wydłużenie kości długich i poprawę proporcjonalności, a tym samym zniwelowanie wielu problemów, których doświadczają chorzy na achondroplazję w funkcjonowaniu i możliwości samodzielnego życia.

Ważnym aspektem w tej grupie chorych jest również doświadczana przez nich jakość życia. Badania wskazują, że osoby z achondroplazją w wieku 8-28 lat miały istotnie niższe wyniki całkowitej oceny jakości życia, a także w podskalach społecznej i fizycznej w porównaniu z osobami o proporcjonalnym niskim wzroście. U wielu chorych występuje depresja i lęk, których negatywną przyczyną jest najczęściej skrajnie niski wzrost oraz dysproporcje ciała [Hoover-Fong 2021b].

Badania wykazały związek między wzrostem a jakością życia (QoL) zarówno u dzieci, jak i dorosłych z achondroplazją. U tych osób większy wzrost wiąże się z lepszą jakością życia i zwiększoną zdolnością do wykonywania codziennych czynności (ADL). Podobne wyniki odnotowano w populacji ogólnej. Wyniki te sugerują, że wzrost znacząco wpływa na jakość życia i niezależność funkcjonalną. Dlatego poprawa wyników związanych ze wzrostem może

prorowadzić do znacznych i trwałych korzyści dla osób z achondroplazją [Maghnie 2023, Christensen 2007, Irving 2021, Jennings 2019].

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, że zwiększenie wzrostu chorych jest istotnym wskaźnikiem monitorowania leczenia chorych na achondroplazję, a jego poprawa istotnie przełoży się na wyniki jakości życia, zmniejszenie śmiertelności oraz częstości występowania powikłań. Zatem punkty końcowe oceniające wzrost chorych) będą znamienne wpływać na klinicznie istotne punkty końcowe, jakimi jest jakość życia czy śmiertelność.

W ramach analizy klinicznej dla wosorytydu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- wskaźniki kliniczne dotyczące tempa wzrostu (np. zmiana szybkości wzrostu (AGV), Z-score wzrostu do wieku, zmiana stosunku długości górnej części ciała względem dolnej części ciała, zmiana wzrostu);
- jakość życia (kwestionariusze ogólnej oceny jakości życia (np. PedsQoL), kwestionariusze dedykowane achondroplazji (np. QoLISSY lub APLES);
- wskaźniki kliniczne dotyczące powikłań achondroplazji (np. ocena rozwoju motorycznego, ocena neurologiczna, ocena funkcji oddechowych, ocena audiologiczna, ocena nasilenia bólu);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane) [AOTMiT 2022, Llerena 2022].

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL* VOXZOGO®, uzgodnionego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 6.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, u których nasady kości długich nie są zamknięte.</p> <p>Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL</i> Voxzogo®.</p> <p>Komentarz: <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u></p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na hipochondroplazję.
Interwencja	<p>Wosorytyd podawany podskórnie w dawkach 15-30 µg/kg mc./dobę.</p> <p>Szczegółowe dawkowanie leku zgodnie z <i>ChPL</i> Voxzogo®.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	BSC rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm achondroplazji.	Niezgodny z założeniem
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> wskaźniki kliniczne dotyczące tempa wzrostu (np. AGV, Z-score wzrostu do wieku, proporcja górnego segmentu ciała do dolnego, zmiana wzrostu); jakość życia (np. PedsQoL, QoLISSY, WeeFIM II, BSID-III); wskaźniki kliniczne dotyczące powikłań ACH (np. ocena wskaźników związanych ze snem, wyniki MRI); biomarkery metabolizmu kości (CXM, cGMP); profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁸).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Włączano abstrakty konferencyjne do badań pierwotnych, zawierające wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Publikacje niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

8. Spis tabel

Tabela 1. Najczęściej występujące powikłania występujące u chorych na achondroplazję ...	24
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia achondroplazji.....	34
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego VOXZOGO®	57
Tabela 4. Objętość pojedynczej dawki według masy ciała w ml i jednostkach [U].....	58
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	62
Tabela 6. Schemat PICOS	75
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	77

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Szlak sygnałowy FGF w proliferujących chondrocytach	14
Rysunek 2. Krzywe szybkości wzrostu u chłopców i dziewczynek w wieku 0-16 lat chorych na achondroplazję w porównaniu z dziećmi ze średnim prawidłowym wzrostem	17
Rysunek 3. Roczna szybkość wzrostu (AGV) u chorych od urodzenia do 15. roku życia w badaniu populacyjnym 111-901	19
Rysunek 4. Proporcje górnego do dolnego segmentu ciała u chorych od urodzenia do 15. roku życia w badaniu populacyjnym 111-901.....	20
Rysunek 5. Obraz rezonansu magnetycznego u 5-miesięcznego chorego na achondroplazję z zaznaczeniem umiejscowienia zwężenia otworu wielkiego czaszki	26
Rysunek 6. Jakość życia chorych na achondroplazję w porównaniu z populacją średniego wzrostu	48

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Afsharpaiman 2011	Afsharpaiman, S., et al., Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. <i>Sleep Breath</i> , 2011. 15(4):755-61
Afsharpaiman 2013	Afsharpaiman, S., A. Saburi, and K.A. Waters, Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. <i>Paediatr Respir Rev</i> , 2013. 14(4):250-5
Alade 2013	Alade Y., Tunkel D., Schulze K., i in., Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients. <i>Clin Genet</i> . 2013; 84: 237–243.
Albrecht 1999	Albrecht, G.L. and P.J. Devlieger, The disability paradox: high quality of life against all odds. <i>Social Science & Medicine</i> , 1999. 48(8):977-988.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Voxzogo (vosoritide) we wskazaniu: leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi, Warszawa 2022
Baratela 2021	Baratela W., Alves I., Pan W., i in., Achondroplasia caregiver survey—a global perspective on diagnostic pathways, healthcare management and personal impact from carers of children with achondroplasia. <i>Mol Genet Metab</i> . 2021;132: S100
Batibay 2020	Batibay S. G., Balci H. İ., Bayram S. i in., Quality of life evaluation following limb lengthening surgery in patients with achondroplasia, <i>Indian Journal of Orthopaedics</i> 2020, 54, 39-46.
BIA VOXZOGO	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, MAHTA, Warszawa 2024
Borkowska 2010	Borkowska P., Kowalski J., Diagnostyka molekularna achondroplazji, <i>Farm Przegl Nauk</i> 2010, 2: 37-39
Broder 2022	Broder M. S., Chen E., Yan J. T. i in., National burden of achondroplasia: an analysis of the National Inpatient and Nationwide Ambulatory Surgery Samples. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> 2022, 11(15), 1135-1146.
Chilbule 2016	Chilbule S.K., Dutt V., Madhuri V., Limb lengthening in achondroplasia. <i>Indian J Orthop</i> . 2016; 50: 397-405
ChPL Omnitrope®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omnitrope®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omnitrope-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.06.2024r.)
ChPL VOXZOGO®	Charakterystyka Produktu Leczniczego VOXZOGO®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.06.2024r.)
Christensen 2007	Christensen, T.L., et al., An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> , 2007. 67(3): p. 407-12.
Cormier-Daire 2021	Cormier-Daire V., AISayed M., Ben-Omran T., i in. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2021; 16: 333
Ednick 2009	Ednick, M., et al., Sleep-related respiratory abnormalities and arousal pattern in achondroplasia during early infancy. <i>J Pediatr</i> , 2009. 155(4):510-5
EMA 2021	European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment report designation, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voxzogo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (data dostępu: 19.06.2024 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
EMA 2024	European Medicines Agency, VOXZOGO®, Authorisation details, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo#authorisation-details (data dostępu: 19.06.2024 r.)
EPAR 2023	European Medicines Agency, VOXZOGO®, Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/005475/II/0006, 14 September 2023, 1-106
Foreman 2020	Foreman P.K., van Kessel F., van Hoorn R., i in. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. <i>American Journal of Medical Genetics Part A</i> 2020; 182: 2297-2316
Fredwall 2020	Fredwall, S.O., et al., Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. <i>Clin Genet</i> , 2020. 97(1):179-197
Gollust 2003	Gollust SE., Living with achondroplasia in an average-sized world: An assessment of quality of life. <i>Am J Med Genet A</i> . 2003;120A, 4: 447-458
Green 1985	Green H., Morikawa M., Mxon T., A dual effector theory of growth-hormone action. <i>Differentiation</i> 1985, 29(2), 195-198.
GUMed 2023	Gdański Uniwersytet Medyczny, Trzy metody wydłużania kości, 30.11.2023 r. https://gumed.edu.pl/77139.html (data dostępu: 20.06.2024 r.)
Hecht 1987	Hecht, J.T., Francomano, C. A., Horton, W. A. i in., Mortality in achondroplasia. <i>Am J Hum Genet</i> 1987; 41 (3): 454-64
Hecht 2014	Hecht JT., Bodensteiner JB., Butler IJ., Neurologic manifestations of achondroplasia. <i>Handb Clin Neurol</i> . 2014;119: 551–63
Hertel 2005	Hertel N.T., Eklof O., Ivarsson S., i i. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: A five-year dose-response trial. <i>Acta Pædiatrica</i> , 2005; 94: 1402–1410
Hill 2003	Hill V., Experiences at the time of diagnosis of parents who have a child with a bone dysplasia resulting in short stature. <i>Am J Med Genet A</i> . 2003; 122a2: 100-7
Hoover-Fong 2008	Hoover-Fong J., Schulze K., McGready J., i in., Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. <i>Am J Clin Nutr</i> . 2008; 88: 364-371
Hoover-Fong 2020	Hoover-Fong J., Scott C.I., Jones M.C., i in. Health Supervision for People With Achondroplasia. <i>Pediatrics</i> 2020; 145
Hoover-Fong 2021a	Hoover-Fong J., Alade A. Hashmi S. i in., Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States, <i>Genetics in Medicine</i> 2021, 23:1498–1505
Hoover-Fong 2021b	Hoover-Fong, J., Cheung, M. S., Fano, V. in., Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. <i>Bone (New York, N.Y.)</i> 2021, 146
Horton 2007	Horton, W.A., J.G. Hall, and J.T. Hecht, Achondroplasia. <i>Lancet</i> , 2007. 370(9582):162-172
Hosny 2020	Hosny G.A., Limb lengthening history, evolution, complications and current concepts. <i>J Orthop Traumatol</i> 2020; 21: 3
Hunter 1998	Hunter AG. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. <i>J Med Genet</i> . 1998;35: 705–12
Ireland 2010	Ireland, P. J., Johnson, S., Donaghey, S., i in., Developmental milestones in infants and young Australasian children with achondroplasia. <i>Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics</i> 2010, 31 (1), 41-47
Ireland 2011	Ireland P., McGill J., Ware R. i in., Functional performance in young Australian children with achondroplasia: Functional Performance in Children with Achondroplasia. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2011, 53 (10), 944-950
Ireland 2012	Ireland, P. J., Donaghey, S., McGill J., i in., Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study: Development in Children with Achondroplasia. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2012, 54 (6), 532-537

Referencja	Opis bibliograficzny
Ireland 2014	Ireland PJ, V. Pacey, A. Zankl, P. i in., Optimal management of complications associated with achondroplasia, Appl. Clin. Genet. 7, 2014, 117–125
Irving 2021	Irving, M., et al., Associations between height and health-related quality of life (HRQoL) and functional independence in children with achondroplasia. Poster P2-284 presented at the 59th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology: September 22-26, 2021
Jennings 2019	Jennings, S.E., et al., Prevalence of mental health conditions and pain in adults with skeletal dysplasia. Qual Life Res, 2019. 28(6): p. 1457-1464
Johansen 2007	Johansen H. Health status of adults with Short Stature: A comparison with the normal population and one well-known chronic disease (Rheumatoid Arthritis. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 10
Kejane 2015	Kejane M. R., Esfandarani M. T., Mandegari A., Log in to the Area of Architectural Design Looking to the Dwarfism. International Journal of Architecture, Arts and Applications. Vol. 1, No.1, 2015, pp. 9-14
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 14.06.2024 r.)
Kubota 2020	Kubota, T., Adachi, M., Kitaoka, T., i in., Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. Clinical Pediatric Endocrinology: Case Reports and Clinical Investigations: Official Journal of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 2020, 29 (1), 25-42
Lee 2007	Lee, S.T., et al., Development of genu varum in achondroplasia: relation to fibular overgrowth. J Bone Joint Surg Br, 2007. 89(1):57-61
Lorne 2019	Lorne H, Newman CJ, Unger S., Is height important for quality of life in children with skeletal dysplasias? Eur J Med Genet. 2020;63: 103816
Maghnie 2023	Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E., i in. Lifetime impact of achondroplasia in Europe (LIAISE): Findings from a multinational, observational study. Orphanet Journal of Rare Disease 2023, 18: 56
Matsushita 2019	Matsushita, M., et al., Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. Calcif Tissue Int, 2019. 104(4):364-372
McGraw 2022	McGraw S.A., Henne J.C., Nutter J., i in., Treatment Goals for Achondroplasia: A Qualitative Study with Parents and Adults. Adv Ther. 2022; 39: 3378-3391
Merker 2018	Merker, A., Neumeyer, L., Hertel, N. i in., Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort, American Journal of Medical Genetics Part A, 2018, 1-12
Micolli 2016	Micolli M., Bertelloni S., Massart, F., Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: a meta-analysis. Hormone research in paediatrics 2016, 86(1), 27-34.
Mościcka 2024	Mościcka Z., Zwolnienie tempa wzrastania – zahamowanie wzrostu i przyrostu masy ciała u dzieci, Medycyna Praktyczna 2024, https://www.mp.pl/medycynarodzinnapraktyka-kliniczna/335236,zwolnienie-tempa-wzrastania-zahamowanie-wzrostu-i-przyrostu-masy-ciala-u-dzieci (data dostępu: 11.07.2024 r.)
Neumeyer 2021	Neumeyer L., Merker A., Hagenäs L., Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. Am J Med Genet A. 2021; 185: 401-412
Nishimura 2014	Nishimura, N. and K. Hanaki, Psychosocial profiles of children with achondroplasia in terms of their short stature-related stress: a nationwide survey in Japan. J Clin Nurs, 2014. 23(21-22): p. 3045-56.
Nishimura 2017	Nishimura N., Hanaki K., Psychosocial profiles of children with achondroplasia in terms of their short stature-related stress: a nationwide survey in Japan. J Clin Nurs. 2014; 23: 3045-56

Referencja	Opis bibliograficzny
Nwosu 2008	Nwosu B., Lee M., Evaluation of short and tall stature in children, American Academy of Family Physicians 2008, 78 (5): 597-604
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, Warszawa, dnia 9 maja 2023 r.
Obwieszczenie MZ 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 r.
Ok 2019	Ok M., Nagaraj U., Mahmoud M., Foramen magnum stenosis and spinal cord compression in achondroplasia, Anesthesiology 2019, 131, 2: 396
Okenfuss 2020	Okenfuss, E., Moghaddam, B., i Avins, A. L., Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. American Journal of Medical Genetics. Part A, 2020, 182 (11), 2540–2551
Onodera 2005	Onodera, K., et al., Survey of the present status of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia Part I. A questionnaire survey. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005. 69(4):457-61
Ornitz 2015	Ornitz, D. M., Marie, P. J., Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. Genes & Development 2015, 29 (14), 1463-1486
Pannier 2009	Pannier, S., et al., Activating Fgfr3 Y367C mutation causes hearing loss and inner ear defect in a mouse model of chondrodysplasia. Biochim Biophys Acta, 2009. 1792(2):140-7
Pauli 2019	Pauli, R. M. Achondroplasia: A comprehensive clinical review. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019, 14 (1), 1-49
Pfeiffer 2021	Pfeiffer K., Brod M., Smith A. i in., Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia, Am J Med. Genet. 2021, 185A: 33-45
Pimenta 2021	Pimenta J.M., Irving M., Cheung M.S., i in. Higher rates of complications and health-care resource use in achondroplasia compared to the general population: a matched cohort study using the CPRD-HES database. Value Health 2021; 25: S137
Poskanzer 2023	Poskanzer S. A., Peña L. D., Niu Z., Vosoritide approved for treatment of linear growth in pediatric patients with achondroplasia: A therapeutic bulletin of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine Open 2023, 1(1).
Program lekowy	Program lekowy „LECZENIE PACJENTÓW Z ACHONDROPLAZJĄ” (ICD-10: Q77.4) ustalony przez Ministra Zdrowia
RDTL 2024	Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych, PLD.4731.3.2024.AK, Warszawa, 30 września 2024
Rogozińska 2022	Rogozińska I., Kądziała K., Diagnostyka zaburzeń wzrastania – kiedy i jak należy ją podejmować, Pediatria po Dyplomie 2022, 4, https://podyplomie.pl/pediatria/37929,diagnostyka-zaburzen-wzrastania-kiedy-i-jak-nalez-y-ja-podejmowac (data dostępu: 12.07.2024 r.)
Roizen 1990	Roizen N., Ekwo E., Gosselink C., Comparison of education and occupation of adults with achondroplasia with same-sex sibs. Am J Med Genet. 1990; 35: 257-260
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Referencja	Opis bibliograficzny
Savarirayan 2020	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in., Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. <i>The Lancet (British Edition)</i> 2020, 396 (10252), 684-692
Savarirayan 2021	Savarirayan R., Tofts L., Irving M., i in. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. <i>Genetics in Medicine</i> (2021) 23:2443–2447
Savarirayan 2022	Savarirayan R., Ireland P., Irving M., i in., International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. <i>Nat Rev Endocrinol</i> 2022; 18:173-189
Savarirayan 2022a	Savarirayan R., Irving M., Harmatz P., i in., Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study, <i>Genetics in Medicine</i> 2022, 24: 2444-2452
Savarirayan 2022b	Savarirayan R., Baratela W., Butt T., et al., Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022 Jun 13;17(1):224
Shediac 2022	Shediac R., Moshkovich O., Gerould H., i in., Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregivers. <i>Mol Genet Genomic Med.</i> 2022;10: e1891
Stender 2022	Stender M., Pimenta J.M., Cheung M., i in., Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. <i>Bone</i> 2022; 162: 116472
Tofts 2021	Tofts L., Armstrong, J., Pacey, V., Childhood prevalence of achondroplasia in New South Wales and the Australian Capital Territory, Australia. <i>American journal of medical genetics. Part A</i> , 2021, 185 (5), 1481-1485
Tunkel 2012	Tunkel, D., et al., Hearing loss in skeletal dysplasia patients. <i>Am J Med Genet A</i> , 2012. 158A(7):1551-5
Unger 2017	Unger, S., Bonafé, L., Gouze, E., Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. <i>Current Osteoporosis Reports</i> , 2017, 15 (2), 53-60
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Verdoni 2023	Verdoni F., Giorgino R., Virgilio C., i in. Results and complications of bilateral limb lengthening in achondroplasia: a retrospective analysis. <i>Front Pediatr.</i> 2023 Nov 3;11:1281099
WHO 2007a	WHO. The WHO Child Growth Standards. Growth reference charts: Length/height for age. Girls. 2007
WHO 2007b	WHO. The WHO Child Growth Standards. Growth reference charts: Length/height for age. Boys. 2007
Witt 2017	Witt, S., et al., Understanding, Assessing and Improving Health-Related Quality of Life of Young People with Achondroplasia- A Collaboration between a Patient Organization and Academic Medicine. <i>Pediatr Endocrinol Rev</i> , 2017. 15(Suppl 1): p. 109-118.
Witt 2019	Witt, S., Kolb, B., Bloemeke, J., i in., Quality of life of children with achondroplasia and their parents - A German cross-sectional study. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2019, 14 (1), 194-194
Yonko 2020	Yonko, E. A., Emanuel, J. S., Carter, E. M., Raggio, C. L., Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. <i>American Journal of Medical Genetics</i> , 2021. Part A, 185 (3), 695-701
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AAP 2020	Hoover-Fong J., Scott C.I., Jones M.C. i Committee on Genetics. Health Supervision for People With Achondroplasia. <i>Pediatrics.</i> 2020 Jun; 145(6): e20201010. 2020-1010

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, VOXZOGO (wosorytyd) we wskazaniu: leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego, Warszawa 2022
EAF 2021	Cormier-Daire V., AlSayed M., Ben-Omran T., i in., The first European consensus on principles of management for achondroplasia. Orphanet J Rare Dis. 2021 Jul 31; 16(1):333
G-BA 2024	des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio. €-Umsatzgrenze: Achondroplasia, ≥ 2 Jahre), Vom 15. Februar 2024
G-BA 2024a	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Vosoritide (new therapeutic indication: achondroplasia, ≥ 4 months to < 2 years), of 16 May 2024
HAS 2021	Haute Autorite de Sante, Transparency Committee Summary 15 December 2021, The legally binding text is the original French opinion version, VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg and 1,2 mg solution for injection
ICS 2022	Savarirayan R., Ireland P., Irving M. i in., International consensus statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia, Nat Rev Endocrinol. 2022 Mar;18 (3): 173-189
JSPE 2020	Kubota T., Adachi M., Kitaoka T., i in., Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29 (1): 25-42
Llerena 2022	Llerena J. Jr, Kim C.A., Fano V., i in., Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. BMC Pediatr. 2022 Aug 19;22 (1): 492
NCPE 2023	NCPE Technical Summary Vosoritide (Voxzogo®), HTA ID: 22028, Vosoritide for the treatment of achondroplasia in patients aged two years and older whose epiphyses are not closed, https://www.ncpe.ie/vosoritide-voxzogo-hta-id-22028/ (data dostępu: 28.10.2024 r.)
NHMRC 2009	NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines STAGE 2 CONSULTATION, Early 2008 – June 2009
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, Vosoritide for treating achondroplasia in children TSID 12001, https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11528 (data dostępu: 19.06.2024 r.)
PBAC 2022	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting with September 2022 and November 2022 Addendums, VOSORITIDE, 2022
Semler 2024	Semler O., Cormier-Daire V., Lausch E., i in., Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. Adv Ther. 2024 Jan; 41 (1): 198-214
Tofts 2023	Tofts L.J., Armstrong J.A., Broley S., i in., Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. J Paediatr Child Health. 2023 Feb;59 (2): 229-241
Tofts 2024	Tofts L., Ireland P., Tate T., et al., Consensus Guidelines for the Use of Vosoritide in Children with Achondroplasia in Australia, Children 2024, 11, 789.
Dane poufne	
Opinie ekspertów	[REDACTED]
Dane poufne	[REDACTED]